



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
Instituto de Química

LEONARDO VIANA DAS CHAGAS LIMA

ESTUDO TEÓRICO DAS PROPRIEDADES ELETRÔNICAS, TERMODINÂMICAS E  
DO MECANISMO DE SÍNTESE DO IBUPROFENO

CAMPINAS  
2015

LEONARDO VIANA DAS CHAGAS LIMA

ESTUDO TEÓRICO DAS PROPRIEDADES ELETRÔNICAS, TERMODINÂMICAS E  
DO MECANISMO DE SÍNTESE DO IBUPROFENO

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Instituto de Química da Universidade Es-  
tadual de Campinas como parte dos re-  
quisitos exigidos para obtenção do título  
de Mestre em Química, na área de Físico-  
Química

Orientador: Prof. Dr. NELSON HENRIQUE MORGON

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA  
DISSERTAÇÃO DEFENDIDA POR LEONARDO VIANA DAS  
CHAGAS LIMA, E ORIENTADA PELO PROF. DR. NELSON  
HENRIQUE MORGON

---

CAMPINAS  
2015

Agência de fomento: Capes  
Nº processo: 0

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca do Instituto de Química  
Simone Lucas Gonçalves de Oliveira - CRB 8/8144

L628e Lima, Leonardo Viana das Chagas, 1990-  
Estudo teórico das propriedades eletrônicas, termodinâmicas e do mecanismo de síntese do ibuprofeno / Leonardo Viana das Chagas Lima. – Campinas, SP : [s.n.], 2015.

Orientador: Nelson Henrique Morgon.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Ibuprofeno. 2. Métodos compostos. 3. Teoria do funcional de densidade. 4. Dicroísmo circular. I. Morgon, Nelson Henrique. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Theoretical study of the electronic and thermodynamic properties and the synthesis mechanism of ibuprofen

**Palavras-chave em inglês:**

Ibuprofen

Composite methods

Density functional theory

Circular dichroism

**Área de concentração:** Físico-Química

**Titulação:** Mestre em Química na área de Físico-Química

**Banca examinadora:**

Nelson Henrique Morgon [Orientador]

Luciano Nassif Vidal

Miguel Angel San Miguel Barrera

**Data de defesa:** 14-08-2015

**Programa de Pós-Graduação:** Química

*Dedico essa dissertação à toda minha família e à minha namorada Júlia,  
pelo imenso apoio fornecido mesmo a distância nesses dois últimos anos.*



***The whole of science is nothing more than a refinement of everyday thinking.***

– Albert Einstein

# Agradecimentos

Essa dissertação não teria sido realizada sem o suporte de diversas pessoas em variados aspectos e momentos, por isso, agradeço:

- À minha família por todo o apoio durante toda minha vida e, em especial, nesses dois últimos anos nos quais não pude ficar tão próximo;
- À minha namorada Júlia por todo o apoio e por esses quase 6 seis anos maravilhosos de convivência e cumplicidade;
- Ao meu orientador, Prof. Dr. Nelson Henrique Morgon, por todo apoio, compreensão e inúmeros esclarecimentos durante todo o mestrado;
- Aos Profs. Drs. Pedro Antônio Muniz Vazquez e Miguel Angel San Miguel Barrera pelas participações na banca de qualificação e suas valiosas sugestões;
- Aos Profs. Drs. Miguel Angel San Miguel Barrera e Luciano Nassif Vidal pelas participações na banca de defesa e suas valiosas sugestões para a elaboração de um melhor trabalho;
- Aos Profs. Drs. Pedro Antônio Muniz Vazquez, Rene Alfonso Nome Silva, Rogério Custódio, Nelson Henrique Morgon e Pablo Sebastián Fernández pelo inestimável conhecimento transmitido durante as aulas;
- Aos Profs. Drs. Paulo Roberto de Oliveira e Luciano Nassif Vidal pela inspiração para seguir a carreira acadêmica durante a minha graduação;
- À todos os colegas de Pós-Graduação, em especial aos colegas do terceiro andar do bloco H e aos companheiros da Sala H-306, Gabriel e Iran;
- Aos meus amigos colegas de pesquisa Gustavo, Lucas, Patrick e Renan pelas boas e, infelizmente, poucas conversas nesse dois últimos anos sobre essa área tão interessante que é a química teórica;
- À Universidade Estadual de Campinas e todo seus funcionários pela incrível infraestrutura física e acadêmica;
- Ao Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho (CENAPAD-SP) pela indispensável infraestrutura computacional;
- À CAPES pela bolsa de mestrado concedida.

# RESUMO

## ESTUDO TEÓRICO DAS PROPRIEDADES ELETRÔNICAS, TERMODINÂMICAS E DO MECANISMO DE SÍNTESE DO IBUPROFENO

O ibuprofeno (ácido (R,S)-2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanóico), um não esteróide derivado do ácido 2-arilpropiónico, é um dos anti-inflamatórios mais conhecidos e utilizados, sendo aplicado na sua forma racêmica, no tratamento da febre, dor e inflamação. Inicialmente sua síntese, patenteada pela *Boots Pure Drug Company* (rota BOOTS), envolvia várias etapas, formação substancial de sais inorgânicos e baixa eficiência atômica. Posteriormente, uma rota alternativa foi desenvolvida pela parceria entre a *Boots* e a *Hoechst Celanese* (rota BHC). Esta rota caracteriza-se por três etapas apenas, possuindo uma maior eficiência atômica e uma redução substancial nos resíduos produzidos. O objetivo desse estudo foi avaliar as rotas BOOTS e BHC do ponto de vista energético, além de explorar a quiralidade do ibuprofeno por meio de métodos quirópticos. A etapa inicial deste estudo foi a avaliação de metodologias teóricas, utilizando-se um conjunto selecionado de 74 sistemas moleculares com características eletrônicas e estruturais similares às aquelas encontradas em ambas as rotas citadas. No processo de validação calculou-se as propriedades termoquímicas: entalpia padrão de formação, energia de ionização, afinidades eletrônica e por próton das moléculas do conjunto mencionado anteriormente. Foram avaliadas as seguintes metodologias: G3, G3MP2, G3B3, G3MP2B3, G4 e G4MP2, além de oito funcionais de troca-correlação: SOGGA11, RevTPSS, B3LYP, PBE0, B98, M06-2X, BMK e HSE06. Nesse último conjunto empregou-se as funções de base G3LargeXP. O método G4MP2 mostrou ser o mais adequado no processo de validação, fornecendo resultados das propriedades citadas com a melhor relação exatidão/custo computacional. Utilizando-se então desta metodologia, obtiveram-se os perfis energéticos das rotas sintéticas BOOTS ( $\Delta G = -114,45$  kcal/mol), BHC ( $\Delta G = -17,36$  kcal/mol) e das suas respectivas etapas para os enantiômeros R e S do ibuprofeno. As propriedades quirais dos enantiômeros foram avaliadas por meio de cálculos para a obtenção de espectros teóricos dos métodos de dicroísmo circular eletrônico no nível CAM-B3LYP/GTLargeXP e vibracional no nível B3LYP/GTLargeXP, apresentando uma boa concordância com os dados experimentais nos diferentes solventes estudados.

**Palavras-Chave:** Ibuprofeno; Métodos Compostos; DFT; Dicroísmo Circular.

# ABSTRACT

## THEORETICAL STUDY OF THE ELECTRONIC AND THERMODYNAMIC PROPERTIES AND THE SYNTHESIS MECHANISM OF IBUPROFEN

Ibuprofen ((R,S)-2-(4-(2-methylpropyl)phenyl)propanoic acid) is one of the most known and utilized non-steroidal anti-inflammatory derived from 2-arylpropionic acid and it is applied in the treatment of fever, pain and inflammation in its racemic form. Initially, its synthesis, patented by Boots Pure Drug Company (BOOTS route), involved several steps, substantial formation of inorganic salts and low atomic efficiency. Posteriorly, an alternative route was developed by the partnership between Boots and Hoechst Celanese (BHC route). This last route has only three steps, with higher atomic efficiency and a substantial reduction of by-products. The purpose of this study was to evaluate BOOTS and BHC routes from the energetic point of view, in addition to exploring ibuprofen chirality using chiroptical methods. The initial stage of this study was the evaluation of theoretical methods, using a set of 74 molecular systems with electronic and structural features similar to the ones found in the mentioned routes. In the validation process, thermochemical properties were calculated: standard enthalpy of formation, ionization energy, electronic and proton affinities of the previously mentioned set. The following methodologies were evaluated: G3, G3MP2, G3B3, G3MP2B3, G4 e G4MP2, also eight exchange-correlation functional: SOGGA11, RevTPSS, B3LYP, PBE0, B98, M06-2X, BMK e HSE06. The G3LargeXP basis function was used with the last group. In the validation process, G4MP2 method was proven to be the most appropriate, providing values for the mentioned properties with the best accuracy/computational cost relationship. Using this methodology, the energetic profiles of BOOTS ( $\Delta G = -114,45$  kcal/mol) and BHC ( $\Delta G = -17,36$  kcal/mol) synthetic routes and of their respective steps for the R and S ibuprofen enantiomers were obtained. The chiral properties of the enantiomers were evaluated by calculations to obtain theoretical spectra of electronic circular dichroism at the CAM-B3LYP/GTLargeXP level and vibrational circular dichroism at the B3LYP/GTLargeXP level, being in concordance with experimental data involving the studied solvents.

**Keywords:** Ibuprofen; Composite Methods; DFT; Circular Dichroism.

# Lista de Figuras

1.1	Estrutura molecular do ibuprofeno, onde indica-se o carbono quiral. . .	18
1.2	Rotas de síntese BOOTS e BHC do Ibuprofeno. <sup>10</sup> . . . . .	19
1.3	Representação detalhada da rota de síntese BOOTS do Ibuprofeno. <sup>11</sup> .	20
1.4	Representação detalhada da rota de síntese BHC do Ibuprofeno. <sup>11</sup> . . .	22
2.1	Representação dos diferentes elementos de quiralidade. <sup>16</sup> . . . . .	25
2.2	Luz polarizada circular esquerda propagando na direção z com os vetores do campo elétrico representados formando uma hélice para esquerda. <sup>24</sup> . . . . .	29
3.1	Conjunto de moléculas orgânicas selecionadas para o estudo de validação computacional das metodologias teóricas (Parte 1). . . . .	45
3.2	Conjunto de moléculas orgânicas selecionadas para o estudo de validação computacional das metodologias teóricas (Parte 2). . . . .	46
3.3	Conjunto de moléculas orgânicas selecionadas para a avaliação das metodologias teóricas no cálculo de energia de ionização. . . . .	50
3.4	Conjunto de moléculas orgânicas selecionadas para a avaliação das metodologias teóricas no cálculo de afinidade eletrônica. . . . .	51
3.5	Reações utilizadas para a avaliação das metodologias teóricas no cálculo de afinidade por próton dos ânions selecionados. . . . .	52
3.6	Espaço cartesiano definido pelas variáveis escalonadas $MSE_{SCALED}$ , $RMSD_{SCALED}$ e $TM_{SCALED}$ . . . . .	55
3.7	Representação gráfica das variáveis $r$ , $\theta$ e $\phi$ no espaço cartesiano definido ( $MSE_{SCALED}$ , $RMSD_{SCALED}$ , $TM_{SCALED}$ ). . . . .	56
4.1	TM (min) dos diferentes métodos no cálculo de entalpia padrão de formação do conjunto de validação (74 moléculas). . . . .	67
4.2	MSE (kcal/mol) e RMSD (kcal/mol) dos métodos no cálculo de entalpia padrão de formação do conjunto de validação (74 moléculas). . . . .	68
4.3	TM (min) dos diferentes métodos no cálculo de energia de ionização do correspondente subconjunto de validação (25 moléculas). . . . .	70
4.4	MSE (eV) e RMSD (eV) dos diferentes métodos no cálculo de energia de ionização do correspondente subconjunto de validação (25 moléculas). . . . .	70
4.5	TM (min) dos diferentes métodos no cálculo de afinidade eletrônica do correspondente subconjunto de validação (16 moléculas). . . . .	72
4.6	MSE (eV) e RMSD (eV) dos diferentes métodos no cálculo de afinidade eletrônica do correspondente subconjunto de validação (16 moléculas). . . . .	72
4.7	TM (min) dos diferentes métodos no cálculo de afinidade por próton do correspondente subconjunto de validação (12 moléculas). . . . .	74

4.8	MSE (kcal/mol) e RMSD (kcal/mol) dos diferentes métodos no cálculo de afinidade por próton do correspondente subconjunto de validação (12 moléculas).	75
4.9	Representação gráfica do desempenho dos métodos no espaço cartesiano ( $MSE_{SCALED}$ , $RMSD_{SCALED}$ , $TM_{SCALED}$ ).	78
4.10	Representação do componente $r$ para os métodos com melhores desempenhos.	79
4.11	Etapa 1 da síntese do ibuprofeno pela rota BOOTS.	82
4.12	Participação do intermediário $C_{12}H_{17}O^+$ na rota sintética BOOTS.	82
4.13	Perfil energético da participação do intermediário $C_{12}H_{17}O^+$ (rota BOOTS).	83
4.14	Perfil energético da etapa 1 da síntese do Ibuprofeno pela rota BOOTS.	83
4.15	Etapa 2 da síntese do Ibuprofeno pela rota BOOTS.	84
4.16	Perfil energético da etapa 2 ( <i>cis</i> ) da síntese do Ibuprofeno (BOOTS).	84
4.17	Perfil energético da etapa 2 ( <i>trans</i> ) da síntese do Ibuprofeno (BOOTS).	85
4.18	Etapa 3 da síntese do R-ibuprofeno pela rota BOOTS.	85
4.19	Etapa 3 da síntese do S-ibuprofeno pela rota BOOTS.	86
4.20	Perfil energético da etapa 3 ( <i>cis</i> ) da síntese do Ibuprofeno (BOOTS).	86
4.21	Perfil energético da etapa 3 ( <i>trans</i> ) da síntese do Ibuprofeno (BOOTS).	87
4.22	Etapas 4 da síntese do R- e S-ibuprofeno pela rota BOOTS.	87
4.23	Perfil energético da etapa 4 da síntese do Ibuprofeno pela rota BOOTS.	88
4.24	Etapas 5 da síntese do R- e S-Ibuprofeno pela rota BOOTS.	88
4.25	Geometrias de equilíbrio (B3LYP/6-31G(2df,p)) do estado de transição R_TS_BOOTS_S5 da etapa 5 da síntese do ibuprofeno pela rota BOOTS.	89
4.26	Geometrias de equilíbrio (B3LYP/6-31G(2df,p)) do estado de transição S_TS_BOOTS_S5 da etapa 5 da síntese do ibuprofeno pela rota BOOTS.	89
4.27	Perfil energético da etapa 5 da síntese do Ibuprofeno pela rota BOOTS.	90
4.28	Etapas 6 da síntese do R- e S-ibuprofeno pela rota BOOTS.	91
4.29	Perfil energético da etapa 6 da síntese do Ibuprofeno pela rota BOOTS.	91
4.30	Perfil energético global da síntese do Ibuprofeno pela rota BOOTS.	92
4.31	Etapa 1 da síntese do ibuprofeno pela rota BHC.	93
4.32	Participação do intermediário $C_{12}H_{17}O^+$ na rota sintética BHC.	93
4.33	Perfil energético da participação do intermediário $C_{12}H_{17}O^+$ (rota BHC).	93
4.34	Perfil energético da etapa 1 da síntese do Ibuprofeno pela rota BHC.	94
4.35	Etapa 2 da síntese do ibuprofeno pela rota BHC.	94
4.36	Perfil energético da etapa 2 da síntese do Ibuprofeno pela rota BHC.	95
4.37	Etapa 3 da síntese do ibuprofeno pela rota BHC.	95
4.38	Perfil energético da etapa 3 da síntese do Ibuprofeno pela rota BHC.	96
4.39	Perfil energético geral da síntese do ibuprofeno pela rota BHC.	96
4.40	Definição dos diedros 1, 2, 3 e 4 na molécula de ibuprofeno.	97
4.41	Espectro médio de dicroísmo circular eletrônico do enantiômero R do ibuprofeno (fase gasosa e 298,15K).	100
4.42	Espectro médio de dicroísmo circular eletrônico do enantiômero S do ibuprofeno (fase gasosa e 298,15K).	100
4.43	Espectro médio teórico de dicroísmo circular eletrônico do enantiômero R do ibuprofeno em acetonitrila e 298,15K.	101
4.44	Espectro médio teórico de dicroísmo circular eletrônico do enantiômero S do ibuprofeno em acetonitrila e 298,15K.	101

4.45	Espectro experimental de dicroísmo circular eletrônico na região do UV distante do enantiômero R do ibuprofeno em acetonitrila e 298K. <sup>113</sup>	102
4.46	Espectro experimental de dicroísmo circular eletrônico na região do UV distante do enantiômero S do ibuprofeno em acetonitrila e 298K. <sup>113</sup>	103
4.47	Espectro médio teórico de dicroísmo circular eletrônico do enantiômero R do ibuprofeno em metanol e 298,15K.	103
4.48	Espectro médio teórico de dicroísmo circular eletrônico do enantiômero S do ibuprofeno em metanol e 298,15K.	104
4.49	Espectro experimental de dicroísmo circular eletrônico do enantiômero R do ibuprofeno em metanol à temperatura ambiente. <sup>114</sup>	104
4.50	Espectro experimental de dicroísmo circular eletrônico do enantiômero S do ibuprofeno em metanol à temperatura ambiente. <sup>114</sup>	105
4.51	Espectro médio de dicroísmo circular vibracional do enantiômero R do ibuprofeno (fase gasosa e 298K).	106
4.52	Espectro médio de dicroísmo circular vibracional do enantiômero S do ibuprofeno (fase gasosa e 298K).	106
4.53	Espectro médio teórico de dicroísmo circular vibracional do enantiômero R do ibuprofeno em clorofórmio e 298,15K.	107
4.54	Espectro médio teórico de dicroísmo circular vibracional do enantiômero S do ibuprofeno em clorofórmio e 298,15K.	107
4.55	Espectro experimental de dicroísmo circular vibracional do enantiômero S do ibuprofeno em clorofórmio. <sup>115</sup>	108

# Lista de Tabelas

1.1	Economia de átomos na rota de síntese BOOTS do ibuprofeno. . . . .	21
1.2	Economia de átomos na rota de síntese BHC do ibuprofeno. . . . .	22
3.1	Energias (Hartree, Eh) calculadas para a molécula de metano e para os átomos de hidrogênio e carbono no nível G4MP2 (fase gasosa, 298,15K, 1 bar). . . . .	48
3.2	Entalpias de formação (0K) experimentais dos átomos de H e C. . . . .	48
4.1	Desempenho das Teorias <i>Gaussian-n</i> na previsão das entalpias padrões de formação (fase gasosa, 298,15K, 1 bar) do conjunto de validação. . . . .	66
4.2	Desempenho dos funcionais de troca e correlação na previsão das entalpias padrões de formação (fase gasosa, 298,15K, 1 bar) do conjunto de validação. . . . .	67
4.3	Desempenho das Teorias <i>Gaussian-n</i> na previsão de energias das ionização (fase gasosa) do respectivo subconjunto de validação. . . . .	69
4.4	Desempenho dos funcionais de troca e correlação na previsão das energias de ionização (fase gasosa) do respectivo subconjunto de validação. . . . .	69
4.5	Desempenho das Teorias <i>Gaussian-n</i> na previsão de afinidades eletrônicas (fase gasosa) do respectivo subconjunto de validação. . . . .	71
4.6	Desempenho dos funcionais de troca e correlação na previsão de afinidades eletrônicas (fase gasosa) do respectivo subconjunto de validação. . . . .	71
4.7	Desempenho das Teorias <i>Gaussian-n</i> na previsão das afinidades por próton (fase gasosa, 298,15K, 1 bar) do respectivo subconjunto de validação. . . . .	73
4.8	Desempenho dos funcionais de troca e correlação na previsão das afinidades por próton (fase gasosa, 298,15K, 1 bar) do respectivo subconjunto de validação. . . . .	74
4.9	Valores das variáveis $MSE_{GERAL}$ (kcal/mol), $RMSD_{GERAL}$ (kcal/mol) e $TM_{GERAL}$ (min) para os diferentes métodos avaliados no estudo de validação. . . . .	76
4.10	Valores das variáveis $MSE_{SCALED}$ , $RMSD_{SCALED}$ e $TM_{SCALED}$ para os diferentes métodos avaliados no estudo de validação. . . . .	77
4.11	Valores da coordenada $r$ para os métodos do estudo de validação. . . . .	79
4.12	Valores das coordenadas $r$ , $\theta$ e das variáveis $MSE_{SCALED}$ , $RMSD_{SCALED}$ e $TM_{SCALED}$ para os diferentes métodos avaliados. . . . .	80
4.13	Valores da coordenada $\phi$ , $r$ e das variáveis $MSE_{SCALED}$ e $RMSD_{SCALED}$ para os diferentes métodos avaliados no estudo de validação. . . . .	81



4.14	Valores dos diedros 1, 2, 3 e 4 para os mínimos encontrados na busca conformacional do R-ibuprofeno (Grupo 1). . . . .	97
4.15	Valores dos diedros 1, 2, 3 e 4 para os mínimos encontrados na busca conformacional do R-ibuprofeno (Grupo 2). . . . .	98
4.16	Valores dos diedros 1, 2, 3 e 4 para os mínimos encontrados na busca conformacional do S-ibuprofeno. . . . .	98
4.17	Energias livres de Gibbs (kcal/mol) e populações relativa (PM3, fase gasosa, 298,15K e 1 atm) de cada uma das conformações do enantiômero R. . . . .	99
4.18	Energias livres de Gibbs (kcal/mol) e populações relativa (PM3, fase gasosa, 298,15K e 1 atm) de cada uma das conformações do enantiômero S. . . . .	99
4.19	Energias livres de Gibbs (kcal/mol) e populações relativa (G4MP2, fase gasosa, 298,15K e 1 atm) de cada uma das conformações do enantiômeros R e S. . . . .	99

# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>18</b>
1.1	Ibuprofeno . . . . .	18
1.1.1	Rota de Síntese <i>Boots Pure Drug Company</i> . . . . .	20
1.1.2	Rota de Síntese <i>Boots-Hoechst Celanese</i> . . . . .	21
1.2	Objetivo . . . . .	23
1.2.1	Objetivos Específicos . . . . .	23
<b>2</b>	<b>Revisão Bibliográfica</b>	<b>24</b>
2.1	Estrutura Molecular e Quiralidade . . . . .	24
2.1.1	Quiralidade . . . . .	25
2.1.1.1	Quiralidade em Fármacos . . . . .	26
2.1.1.2	Métodos Quirais de Análise . . . . .	28
2.2	Métodos Teóricos . . . . .	31
2.2.1	Métodos Baseados em Funções de Onda . . . . .	32
2.2.1.1	Métodos <i>Hartree-Fock</i> e pós <i>Hartree-Fock</i> . . . . .	33
2.2.2	Métodos Compostos . . . . .	33
2.2.2.1	Teoria <i>Gaussian-3</i> . . . . .	34
2.2.2.2	Teoria <i>Gaussian-4</i> . . . . .	38
2.2.3	Teoria do Funcional de Densidade . . . . .	41
2.2.3.1	Funcionais de Troca e Correlação . . . . .	42
<b>3</b>	<b>Metodologia Computacional</b>	<b>44</b>
3.1	Validação Computacional dos Métodos Teóricos . . . . .	44
3.1.1	Métodos Avaliados . . . . .	44
3.1.1.1	Métodos Compostos . . . . .	44
3.1.1.2	Funcionais de Troca e Correlação . . . . .	44
3.1.2	Propriedades Termoquímicas . . . . .	46
3.1.2.1	Entalpia Padrão de Formação . . . . .	46
3.1.2.2	Energia de Ionização . . . . .	50
3.1.2.3	Afinidade Eletrônica . . . . .	51
3.1.2.4	Afinidade por Próton . . . . .	52

3.1.3	Análise Estatística . . . . .	53
3.1.3.1	Erro Médio . . . . .	53
3.1.3.2	Desvio RMS . . . . .	53
3.1.3.3	Tempo de Processamento Médio . . . . .	53
3.1.4	Avaliação do Desempenho Geral dos Métodos . . . . .	54
3.1.4.1	Variáveis Gerais . . . . .	54
3.1.4.2	Variáveis Escalonadas . . . . .	54
3.1.4.3	Desempenho Geral . . . . .	55
3.2	Perfis Energéticos das Rotas Sintéticas BOOTS e BHC do Ibuprofeno .	56
3.2.1	Cálculo de Energias Livres de Gibbs . . . . .	56
3.2.1.1	Contribuições Translacionais . . . . .	57
3.2.1.2	Contribuições Rotacionais . . . . .	58
3.2.1.3	Contribuições Vibracionais . . . . .	59
3.2.1.4	Contribuições Eletrônicas . . . . .	60
3.2.2	Estados de Transição . . . . .	60
3.2.2.1	Constante de Velocidade . . . . .	60
3.3	Dicroísmo Circular . . . . .	61
3.3.1	Análise Conformacional . . . . .	61
3.3.2	Espectros De Dicroísmo Circular . . . . .	61
3.3.2.1	Espectros Médios . . . . .	62
<b>4</b>	<b>Resultados e Discussão</b>	<b>66</b>
4.1	Validação Computacional dos Métodos Teóricos . . . . .	66
4.1.1	Propriedades Termoquímicas . . . . .	66
4.1.1.1	Entalpia Padrão de Formação . . . . .	66
4.1.1.2	Energia de Ionização . . . . .	68
4.1.1.3	Afinidade Eletrônica . . . . .	71
4.1.1.4	Afinidade por Próton . . . . .	73
4.1.2	Desempenho Geral dos Métodos . . . . .	75
4.1.2.1	Análise das Coordenadas $\theta$ e $\phi$ . . . . .	79
4.2	Perfis Energéticos das Rotas Sintéticas BOOTS e BHC do Ibuprofeno .	82
4.2.1	Rota <i>Boots Pure Drug Company</i> . . . . .	82
4.2.1.1	Etapa 1 - Acilação de Friedel-Crafts . . . . .	82
4.2.1.2	Etapa 2 - Condensação de Darzens . . . . .	83
4.2.1.3	Etapa 3 - Rearranjo de Ácido Glicídico . . . . .	85
4.2.1.4	Etapa 4 - Adição Nucleofílica . . . . .	87
4.2.1.5	Etapa 5 - Desidratação . . . . .	88
4.2.1.6	Etapa 6 - Hidrólise Ácida . . . . .	90
4.2.1.7	Perfil Energético Global . . . . .	92

4.2.2	Rota <i>Boots-Hoechst Celanese</i> . . . . .	93
4.2.2.1	Etapa 1 - Acilação de Friedel-Crafts . . . . .	93
4.2.2.2	Etapa 2 - Hidrogenação Catalisada por Níquel Raney .	94
4.2.2.3	Etapa 3 - Carbonilação Catalisada por Paládio(II) . . .	95
4.2.2.4	Perfil Energético Global . . . . .	96
4.3	Dicroísmo Circular . . . . .	97
4.3.1	Análise Conformacional . . . . .	97
4.3.2	Espectros De Dicroísmo Circular Eletrônico . . . . .	99
4.3.2.1	Fase Gasosa . . . . .	100
4.3.2.2	Acetonitrila . . . . .	101
4.3.2.3	Metanol . . . . .	103
4.3.3	Espectros De Dicroísmo Circular Vibracional . . . . .	105
4.3.3.1	Fase Gasosa . . . . .	105
4.3.3.2	Clorofórmio . . . . .	107
<b>5</b>	<b>Conclusão</b>	<b>109</b>
	<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>112</b>

# Capítulo 1

## Introdução

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) consistem em um conjunto de fármacos formado por diversos subconjuntos, estabelecidos com base na estrutura química, de compostos utilizados no tratamento de febre, dor e inflamações,<sup>1</sup> com ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética.<sup>2</sup>

Um importante e mais numeroso subconjunto dos AINEs é o dos derivados do ácido 2-arylpropiónico (2-APA), conhecidos também como *profenos*, os quais contêm um carbono quiral com hibridização  $sp^3$ , existindo deste modo na forma de enantiômeros.<sup>1-3</sup> Os profenos apresentam o fenômeno da inversão quiral,<sup>4</sup> o qual se dá de forma unidirecional, com a conversão do enantiômero menos potente *R* na forma mais ativa *S* através de conjugação com um intermediário tioéster-Coenzima A.<sup>4,5</sup>

### 1.1 Ibuprofeno

Na Fig. 1.1 tem-se a estrutura molecular do ibuprofeno ou ácido  $(\pm)$ -(R,S)-2-(4-(2-metilpropil)fenil)-propanóico. Ele é juntamente com o naproxen (ácido 2-(6-metóxi-2-naftil) propanóico), o profeno mais conhecido e utilizado<sup>3,6,7</sup>, e como um derivado do 2-APA é quiral (carbono  $\alpha$ , Fig. 1.1), existindo nas formas R(-) e S(+).<sup>6</sup>

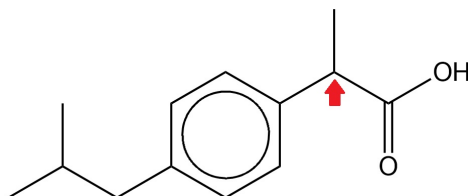


Figura 1.1: Estrutura molecular do ibuprofeno, onde indica-se o carbono quiral.

Esse composto é um ácido fraco, com baixa solubilidade em água, utilizado no tratamento de condições dolorosas e inflamatórias,<sup>6</sup> sendo um fármaco seguro, efetivo e rotineiramente utilizado na sua forma racêmica.<sup>3,8</sup>

Como um AINE, o ibuprofeno tem como ação biológica primária a inibição das ciclooxigenases (COXs),<sup>1,2</sup> enzima que participa da síntese de prostanoídes e tromboxanos.<sup>1</sup> O efeito anti-inflamatório é majoritariamente atribuído ao isômero S(+)-ibuprofeno,<sup>1,3,7</sup> com a inibição da atividade da COX-1 e COX-2, enquanto o isômero R(-)-ibuprofeno apresenta apenas atividade de inibição da COX-1 com uma menor potência.<sup>3</sup> No entanto, o intermediário da inversão quiral, R(-)-ibuprofenil-CoA, apresenta atividade de inibição da COX-2, desse modo há sugestão da contribuição do enantiômero R(-) para o efeito terapêutico via inibição da COX-2 além da proporcionada pela inversão quiral.<sup>3</sup>

Os efeitos adversos desse fármaco podem afetar o trato gastrointestinal (mais comum), medula óssea, rim, fígado e sistema respiratório.<sup>2,3</sup>

Tanto a síntese como o uso do ibuprofeno foram patenteados pela *Boots Pure Drug Company* na década de 60,<sup>9</sup> com a introdução do fármaco para uso clínico no ano de 1969.<sup>2</sup> Posteriormente uma nova rota sintética foi desenvolvida por meio de uma parceria entre a *Boots* e a *Hoechst Celanese*, conhecida como BHC.<sup>9,10</sup>

As duas rotas são apresentadas na Fig. 1.2.

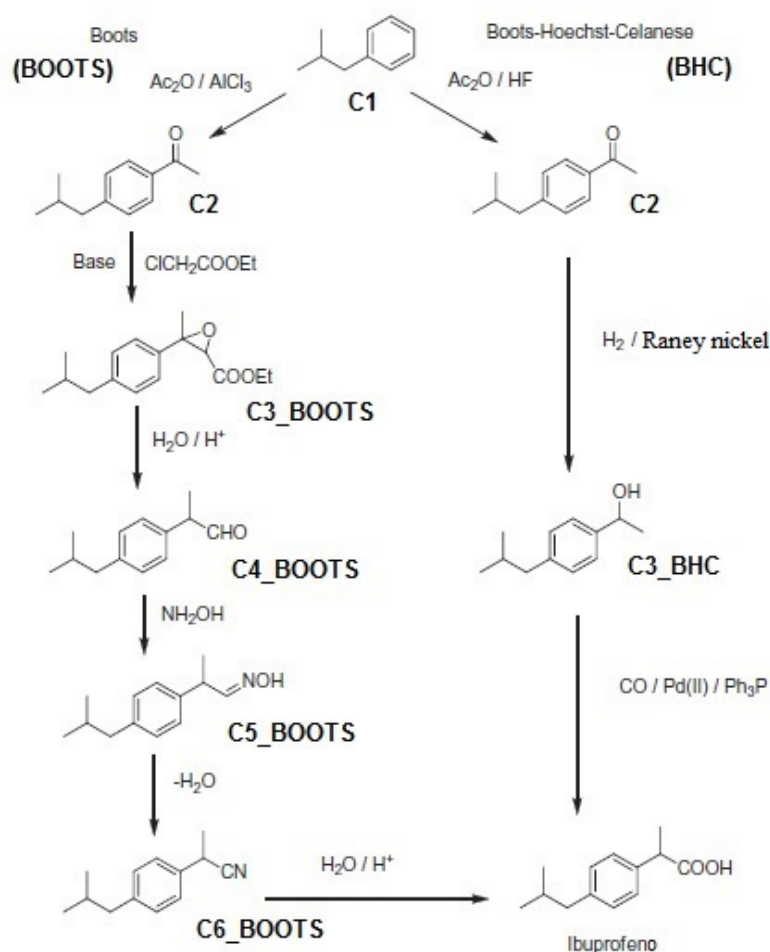


Figura 1.2: Rotas de síntese BOOTS e BHC do Ibuprofeno.<sup>10</sup>

Inicialmente a síntese desenvolvida pela *Boots Pure Drug Company* (rota BOOTS) envolvia várias etapas, baixa eficiência atômica e formação substancial de sais inorgânicos.<sup>9,10</sup> A rota desenvolvida posteriormente (rota BHC) envolve apenas três etapas, basicamente eliminando os resíduos na primeira e com uma eficiência atômica de 100 % nas seguintes.<sup>9,10</sup> A rota BHC recebeu o prêmio *Kirkpatrick* para avanços notáveis na tecnologia de engenharia química (1993) e o prêmio *Presidencial Green Chemistry Challenge* (1996).<sup>10</sup>

As duas rotas de síntese apresentadas tem início no mesmo reagente C1 (2-metilpropil-benzeno) dando origem ao composto C2 (1-(4-isobutilfenil)-etanona), porém, utilizando catalisadores distintos,  $\text{AlCl}_3$  para a BOOTS e HF para a BHC. Todas as demais etapas envolvidas são diferentes entre si.

### 1.1.1 Rota de Síntese *Boots Pure Drug Company*

Na Fig. 1.3 tem-se a rota de síntese BOOTS em detalhe, onde é possível verificar os átomos dos reagentes que de fato vão compor o ibuprofeno (em verde) e os que não são utilizados (em laranja), formando os subprodutos.

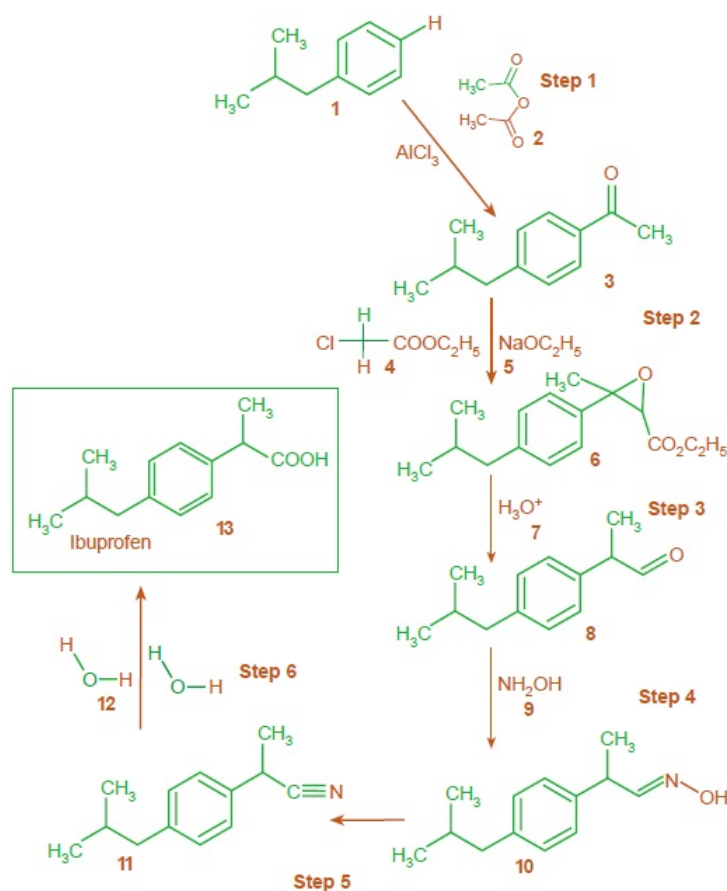


Figura 1.3: Representação detalhada da rota de síntese BOOTS do Ibuprofeno.<sup>11</sup>

A Tabela 1.1 apresenta a análise quantitativa do uso dos reagentes na produção do ibuprofeno pela rota BOOTS.<sup>11</sup>

Tabela 1.1: Economia de átomos na rota de síntese BOOTS do ibuprofeno.

Reagentes			Átomos Utilizados		Átomos Não Utilizados	
	Fórmula Química (FQ)	Massa Molar (MM) <sup>a</sup>	FQ	MM <sup>a</sup>	FQ	MM <sup>a</sup>
1	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub>	134	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub>	133	H	1
2	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	102	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub>	27	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	75
4	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> ClO <sub>2</sub>	122,5	CH	13	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> ClO <sub>2</sub>	109,5
5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ONa	68		0	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ONa	68
7	H <sub>3</sub> O	19		0	H <sub>3</sub> O	19
9	NH <sub>3</sub> O	33		0	NH <sub>3</sub> O	33
12	H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	36	HO <sub>2</sub>	33	H <sub>3</sub>	3
Total			Ibuprofeno		Subprodutos	
	C <sub>20</sub> H <sub>42</sub> NO <sub>10</sub> ClNa	514,5	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	206	C <sub>7</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>8</sub> ClNa	308,5

Unidades: <sup>a</sup>g/mol.

Com os dados da Tabela 1.1 e a Eq. 1.1,<sup>11</sup> obteve-se a economia atômica percentual (EA%) global da rota BOOTS:

$$EA\% = \frac{MM(ibuprofeno)}{MM(reagentes)} * 100 \quad (1.1)$$

$$EA\% = \frac{206 \text{ g/mol}}{514,5 \text{ g/mol}} * 100 = 40\%$$

Nessa rota há a formação de cloreto de sódio, etanol, dióxido de carbono, amônia, água e ácido acético como subprodutos.

### 1.1.2 Rota de Síntese *Boots-Hoechst Celanese*

Na Fig. 1.4 tem-se a rota de síntese BHC em detalhe, onde é possível verificar os átomos dos reagentes que de fato vão compor o ibuprofeno (em verde) e os que não são utilizados (em laranja), formando os subprodutos.



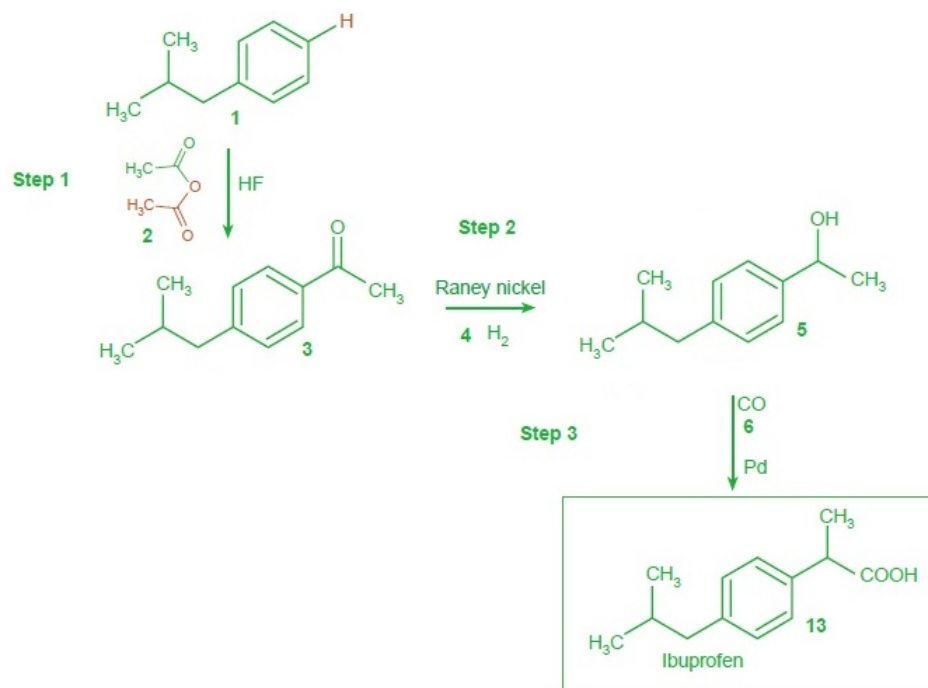


Figura 1.4: Representação detalhada da rota de síntese BHC do Ibuprofeno.<sup>11</sup>

A Tabela 1.2 apresenta a análise do uso dos reagentes na rota BHC.<sup>11</sup>

Tabela 1.2: Economia de átomos na rota de síntese BHC do ibuprofeno.

Reagentes		Átomos Utilizados		Átomos Não Utilizados	
Fórmula Química (FQ)	Massa Molar (MM) <sup>a</sup>	FQ	MM <sup>a</sup>	FQ	MM <sup>a</sup>
1 C <sub>10</sub> H <sub>14</sub>	134	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub>	133	H	1
2 C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	102	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O	43	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	59
4 H <sub>2</sub>	2	H <sub>2</sub>	2		0
6 CO	28	CO	28		0
Total		Ibuprofeno		Subprodutos	
C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	266	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	206	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	60

Unidades: <sup>a</sup>g/mol.

Com os dados da Tabela 1.2 e a Eq. 1.1,<sup>11</sup> obteve-se a economia atômica percentual (EA%) global da rota BHC:

$$EA\% = \frac{206 \text{ g/mol}}{266 \text{ g/mol}} * 100 = 77\%$$

Nessa rota há a formação de ácido acético como único subproduto, com, consequentemente, uma eficiência atômica muito superior à rota BOOTS (40%).

## 1.2 Objetivo

O objetivo geral desse trabalho consistiu no estudo energético e do mecanismo de síntese do ibuprofeno através das rotas BOOTS e BHC e na análise da quiralidade desse composto utilizando-se métodos quirópticos.

### 1.2.1 Objetivos Específicos

- Realizar estudos de validação computacional de métodos teóricos para o cálculo de propriedades termoquímicas em sistemas modelos (conjunto de validação):
  - encontrar o método com o melhor desempenho médio na previsão das propriedades termoquímicas: entalpia padrão de formação, energia de ionização, afinidade eletrônica e afinidade por próton, para aplicação nos cálculos das etapas seguintes;
- obter as geometrias e energias do estado fundamental (fase gasosa, 1 atm e 298,15K) dos enantiômeros do ibuprofeno, reagentes, intermediários e produtos das rotas sintéticas comerciais do ibuprofeno BOOTS e BHC;
  - construir os perfis energéticos de cada etapa envolvida nas rotas BOOTS e BHC para os enantiômeros do ibuprofeno;
  - construir os perfis energéticos globais das rotas sintéticas analisadas para os enantiômeros do ibuprofeno;
- obter os espectros médios dos métodos de dicroísmo circular eletrônico e vibracional para os enantiômeros do ibuprofeno em diferentes solventes e para tal,
  - obter as conformações relevantes dos enantiômeros do ibuprofeno para a composição dos espectros médios e, finalmente
  - obter as populações relativas de Boltzmann para cada confômero.

# Capítulo 2

## Revisão Bibliográfica

### 2.1 Estrutura Molecular e Quiralidade

A estrutura de moléculas pode ser fatorada em dois elementos:<sup>12</sup>

- **constituição** – diz respeito à conectividade dos átomos, sendo uma característica que pode ser avaliada em duas dimensões espaciais (2D) e
- **estereoquímica** – relativa ao arranjo espacial dos átomos e, portanto, é uma característica que somente pode ser avaliada quando se consideram as três dimensões espaciais (3D).

Isômeros são substâncias que possuem a mesma composição atômica, porém diferem em sua estrutura molecular, o que pode ocorrer, então, em relação à constituição (isômeros constitucionais) ou estereoquímica (estereoisômeros).<sup>12,13</sup>

Os estereoisômeros são, portanto, moléculas que possuem composição e conectividade atômica idênticas, mas diferem no arranjo tridimensional dos átomos.<sup>13,14</sup> Essa forma de isomerismo podem ainda ser subdividida em:<sup>12-14</sup>

- **enantiômerismo** – pares de estereoisômeros em que cada molécula, denominada enantiômero, corresponde à imagem especular da outra, não sendo superponíveis<sup>15</sup> e
- **diastereoisômerismo** – estereoisômeros que não apresentam a relação de imagem especular.

A condição necessária e suficiente para a ocorrência do enantiômerismo é que a molécula seja quiral.<sup>16</sup>

### 2.1.1 Quiralidade

A quiralidade é definida formalmente como a propriedade geométrica de um objeto rígido não ser superponível à sua imagem especular.<sup>15</sup> No caso de moléculas, essa característica surge da presença de um ou mais elementos de quiralidade, os quais possuem quatro diferentes formas (Fig. 2.1):<sup>5,16,17</sup>

1. **centro quiral** – Consiste em um átomo (C, Si, S, P, N) unido a um conjunto de ligantes em um arranjo espacial tal que não é superponível a sua imagem especular;
2. **eixo quiral** – Eixo sobre o qual um conjunto de ligantes é mantido de forma a resultar em um arranjo espacial que não é superponível a sua imagem especular;
3. **plano quiral** – Surge da presença de quatro átomos coplanares, dos quais um está unido por uma ligação química a uma parte adjacente da molécula (acima ou abaixo do plano formado pelos átomos) e
4. **eixo de helicidade** – Moléculas helicoidais ou em forma de "parafuso".

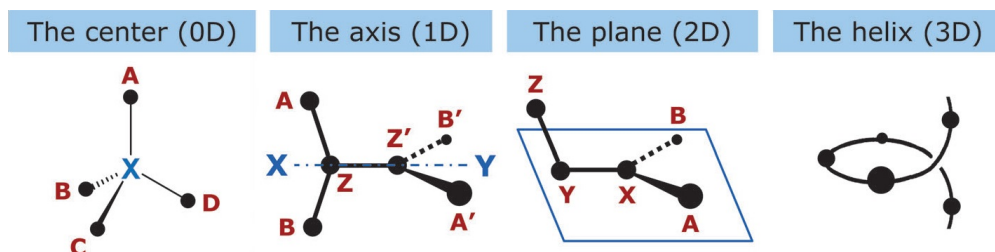


Figura 2.1: Representação dos diferentes elementos de quiralidade.<sup>16</sup>

O elemento de quiralidade mais comum é um centro quiral formado por um átomo de carbono com hibridização  $sp^3$  unido a quatro ligantes distintos.<sup>18</sup> No entanto, a presença de centro quiral não garante que determinada molécula seja quiral, em alguns compostos nos quais há a presença de dois ou mais centros quirais, podem existir estereoisômeros aquirais (compostos *meso*).<sup>13,19</sup> É o caso quando há um elemento de simetria que torna a molécula superponível à sua imagem especular.<sup>13,19</sup>

Compostos quirais apresentam atividade óptica, que consiste na capacidade de desviar o plano da luz polarizada.<sup>5,13</sup> Quando esse desvio ocorre no sentido horário ("para a direita") a substância é dita dextrógira e no caso contrário, desvio no sentido anti-horário ("para a esquerda"), é chamada levógira.<sup>5</sup> Os termos *d* (*dextro*) para designar substâncias dextrógiras e *l* (*levo*) para levógiras são considerados obsoletos, sendo recomendado o uso dos índices (+) e (–), respectivamente.<sup>15</sup>

Um estereoisômero de um par de enantiômeros, possui a propriedade de provocar desvios de mesma magnitude, porém, em direções opostas do plano de uma luz polarizada incidente em relação ao observado para seu par correspondente.<sup>5</sup> Em resumo, enantiômeros apresentam desvios polarimétricos opostos e de mesma magnitude.<sup>5</sup> Essa propriedade de rotação óptica é rotineiramente utilizada para caracterizar esses isômeros,<sup>15</sup> apesar de não possuir nenhuma relação com a configuração absoluta.<sup>18</sup> Devido à essa propriedade de desvio em igual magnitude mas, em direções opostas em um par enantiomérico, uma mistura equimolar desses estereoisômeros, denominada racemato, não apresenta atividade óptica.<sup>5,18</sup>

A configuração absoluta descreve a estrutura tridimensional da molécula,<sup>15</sup> indicando a disposição dos átomos/grupos nos elementos de quiralidade,<sup>5</sup> e, apesar de existirem outras denominações específicas como “D” e “L”, utilizadas para descrever carboidratos e amino-ácidos,<sup>15</sup> a nomenclatura atualmente recomendada e empregada é a proposta por Cahn, Ingold e Prelog (CIP),<sup>18</sup> que atribui os índices R (do latim, *rectus*) e S (do latim, *sinister*) aos elementos de quiralidade com base em regras precisamente estabelecidas e baseadas em números atômicos e massas.<sup>15,20</sup>

### 2.1.1.1 Quiralidade em Fármacos

Enquanto diastereoisômeros apresentam propriedades físicas e químicas distintas, embora com pequenas diferenças,<sup>5,13</sup> enantiômeros possuem propriedades físicas e químicas idênticas, gerando, no entanto, produtos com diferentes configurações.<sup>13,14,19</sup>

Já em ambientes quirais (interações com outros compostos quirais, luz polarizada circular etc) pares de enantiômeros apresentam propriedades químicas e físicas distintas, como rotação óptica e taxas de reação.<sup>13,14,19</sup>

A quiralidade é ubíqua em sistemas biológicos,<sup>8</sup> estando presente em várias biomoléculas como: carboidratos, enzimas, lipídeos, ácidos nucleicos, amino-ácidos e conseqüentemente nas proteínas.<sup>2,4,15,19</sup> No entanto, diferentemente das moléculas quirais produzidas artificialmente, os compostos quirais naturais existem apenas em uma das formas enantioméricas.<sup>4</sup> Esse é o caso dos 21 amino-ácidos, os quais todos apresentam se na forma de L-enantiômeros e dos carboidratos que são todos D-enantiômeros.<sup>2</sup> Esse fato demonstra que processos fisiológicos são essencialmente homó quirais<sup>2</sup> e processos bioquímicos são estereoespecíficos.<sup>19</sup>

Nesse sentido, sistemas biológicos, sendo ambientes quirais, são capazes de distinguir enantiômeros<sup>14</sup>, e isso se dá com base na interação estereoseletiva de moléculas quirais, como receptores, enzimas e canais iônicos,<sup>2,4,15</sup> com os enantiômeros (distinção quiral).<sup>2,5</sup> Essa característica resulta, apesar das propriedades físico-químicas similares, na possibilidade de propriedades biológicas distintas entre pares

enantioméricos,<sup>4</sup> como por exemplo: propriedades farmacodinâmicas,<sup>5</sup> farmacocinéticas (absorção, distribuição, biotransformação e excreção), além de efeitos farmacológicos/tóxicos quantitativamente ou qualitativamente distintos.<sup>14,15</sup> Assim quando enantiômeros de fármacos são biologicamente distinguíveis, esses devem ser tratados como entidades distintas.<sup>4,14,15</sup>

Tecnologias surgidas nos anos 80 permitiam a preparação de enantiômeros puros em quantidade apreciáveis.<sup>21</sup> Isso levou ao reconhecimento do papel da estereoquímica nas propriedades farmacológicas,<sup>8,21</sup> tornando a quiralidade um tema de maior importância no *design*, desenvolvimento e descoberta de novos fármacos.<sup>2,21</sup>

Mais da metade dos fármacos atualmente comercializados consistem em compostos quirais,<sup>4,8</sup> e cerca de 2/3 dos fármacos que estão chegando ao mercado também o são.<sup>22</sup> Esses compostos quirais podem existir como enantiômeros e muitos dos fármacos comercializados atualmente correspondem a misturas racêmicas desses enantiômeros.<sup>4</sup> Duas classes propostas por Ariëns eram usualmente empregados para indicar as diferenças farmacológicas entre os enantiômeros:<sup>2,5</sup>

- **eutômero** – Enantiômero que apresenta a atividade desejada e
- **distômero** – Enantiômero inativo ou que apresenta atividade indesejada.

Os conhecimentos adquiridos nas últimas décadas e avanços em técnicas de separação<sup>2,5</sup> e bioanálise possibilitaram a avaliação das contribuições relativas de cada enantiômero para a ação global do fármaco.<sup>21</sup> Isso tornou essa classificação simplista, visto que não há mais como generalizar as variações nos efeitos entre um e outro enantiômero, pois exibem uma ampla gama de possibilidades.<sup>18</sup> Já foram observados, por exemplo:<sup>4,5</sup>

1. Fármacos em que a atividade farmacológica é associada principalmente a um dos enantiômeros.
  - a maior parte dos fármacos quirais pertencem a esse grupo;<sup>4,8</sup>
  - são usualmente distribuídos como racematos<sup>4</sup> e
  - dentro desse grupo estão incluídos os casos onde
    - (a) um dos enantiômeros apresenta atividade farmacológica e o outro é inativo;
    - (b) enantiômeros com atividades similares mas diferentes potências e
    - (c) um enantiômero é responsável principal pelo efeito desejado e o outro pelos efeitos secundários.
2. Fármacos com os dois enantiômeros igualmente biologicamente ativos.

- Dentro desse grupo estão incluídos os casos onde
  - (a) os dois enantiômeros apresentam atividade similares e mesma potência:
    - contempla casos em que a porção quiral da molécula não participa da interação com o alvo biológico;<sup>15</sup>
  - (b) os enantiômeros apresentam atividades qualitativamente distintas e
  - (c) a atividade farmacológica é apresentada pelos dois enantiômeros, no entanto o efeito indesejado é atribuído a apenas um deles.
- 3. Fármacos com atividade farmacológica associada majoritariamente à um dos enantiômero, mas com potencial para a transformação da forma inativa em ativa por inversão quiral *in vivo*.

Apesar de no passado ocorrer o desenvolvimento de fármacos como misturas racêmicas,<sup>14</sup> com base na grande variedade de comportamentos possíveis para pares enantioméricos, há vantagens no desenvolvimento de fármacos enantioméricos puros, como por exemplo redução da dose necessária, estimativa mais precisa da relação dose-resposta, remoção de fonte de variabilidade intersujeito e maior janela terapêutica,<sup>2,21</sup> criando assim uma preferência por esse desenvolvimento tanto por parte de indústrias como agências regulatórias.<sup>21</sup> No entanto, há casos nos quais a elaboração de fármacos na forma de racematos é justificada, com são alguns dos casos quando há problemas de viabilidade econômica, dificuldades de ordem sintética, estreita janela terapêutica ou ainda sofrem inversão quiral *in vivo*.<sup>5</sup>

O fenômeno da inversão quiral é observado para os anti-inflamatórios não esteroides derivados do ácido 2-amilpropiónico, como, por exemplo, o ibuprofeno,<sup>4</sup> que são comercializados na sua maioria como racematos.<sup>5</sup>

### 2.1.1.2 Métodos Quirais de Análise

Devido ao fato de enantiômeros apresentarem propriedades físicas e químicas similares,<sup>19</sup> as técnicas analíticas comuns não podem ser utilizadas em sua caracterização, sendo portanto necessárias técnicas especiais.<sup>5</sup>

Os métodos quirópticos aproveitam o fato de pares enantioméricos exibirem diferentes repostas à luz polarizada circular direita e esquerda (Fig.2.2), tanto em relação à absorção, quanto em relação à refração e espalhamento.<sup>23</sup> Isso pode ser utilizado na caracterização desses compostos, como a determinação da configuração absoluta,<sup>23</sup> tão importante na descoberta e desenvolvimento de fármacos quirais.<sup>22</sup>

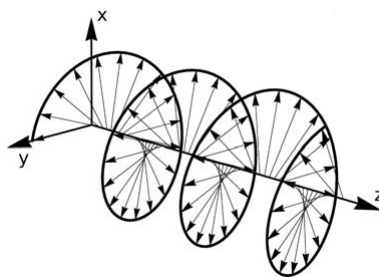


Figura 2.2: Luz polarizada circular esquerda propagando na direção  $z$  com os vetores do campo elétrico representados formando uma hélice para esquerda.<sup>24</sup>

Um dos métodos promissores que podem ser utilizados é a atividade óptica Raman (AOR) que utiliza-se da intensidade de espalhamento inelástico, como na espectroscopia Raman regular, porém com base na diferença da resposta em relação a luz polarizada circular direita e esquerda.<sup>25</sup>

Em relação às diferenças na refração das luzes polarizadas circulares (birrefringência circular), tem-se o método da dispersão óptica rotatória (DOR),<sup>5,25</sup> que tem como princípio a variação do poder rotatório específico, como descrito pela equação 2.1, em função do comprimento de onda:<sup>5,13</sup>

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{100\alpha_{\lambda}^T}{cl} \quad (2.1)$$

onde  $[\alpha]_{\lambda}^T$  é a rotação específica,  $\alpha_{\lambda}^T$  é a rotação observada,  $c$  é a concentração da amostra,  $T$  é a temperatura,  $\lambda$  é o comprimento de onda utilizado e  $l$  é o comprimento do polarímetro (caminho óptico).

Outra técnica utilizada é a espectroscopia de dicroísmo circular (DC), que tem como base a diferença na intensidade de absorção de luzes polarizadas circulares direita e esquerda.<sup>5,26,27</sup> A propriedade dicroísmo circular ( $\Delta\epsilon$ ) é definida conforme descrito na Eq. 2.2:<sup>24,26</sup>

$$\Delta\epsilon = \epsilon_{(ESQ.)} - \epsilon_{(DIR.)} \quad (2.2)$$

onde  $\Delta\epsilon$  é função do comprimento de onda utilizado,  $\epsilon_{(ESQ.)}$  é o coeficiente de absorção para a luz polarizada circular esquerda e  $\epsilon_{(DIR.)}$  é o coeficiente de absorção para a luz polarizada circular direita.

A DC é uma técnica muito poderosa para análise estereoquímica, já que, diferentemente da espectroscopia de absorção regular, é sensível às configurações absolutas e características conformacionais,<sup>26</sup> sendo muito importante na elucidação



quiral, além do monitoramento e caracterização do fenômeno de reconhecimento molecular.<sup>27</sup> A espectroscopia de dicroísmo circular pode ser dividida em eletrônica (DCE) e vibracional (DCV):<sup>22,23,27,28</sup>

- **DCE** – Utiliza as intensidades de absorção diferenciais de luz polarizada circular direita e esquerda na frequência do UV/Visível;
  - A absorção da luz polarizada resulta em transições eletrônicas;
  - É o análogo quiral da espectroscopia UV/Visível;
  - Se aplica para moléculas que possuam grupo cromóforo.
- **DCV** – Utiliza as intensidades de absorção diferenciais de luz polarizada circular direita e esquerda na frequência do infravermelho.
  - A absorção da luz polarizada resulta em transições vibracionais;
  - É o análogo quiral da espectroscopia vibracional;
  - Moléculas não precisam possuir grupo cromóforo.

Os espectros dos métodos DOR, DCE e DCV de pares enantioméricos são iguais em magnitude mas, com sinais opostos, ou seja, são imagens especulares, de modo que, em teoria, a configuração absoluta pode ser determinada a partir desses espectros.<sup>29</sup> No entanto na prática, o espectro experimental apenas não é suficiente para especificar a configuração, sendo necessária um espectro de referência, cujo os sinais específicos de algumas bandas são reconhecidamente relacionadas à uma configuração absoluta estabelecida.<sup>22,29</sup>

O espectro de referência pode ser o espectro de um outro composto o qual a configuração é conhecida, o que não está sempre disponível e nesses casos podem ser usadas as regras empíricas ou simulações mecânico quânticas para prever o espectro dos enantiômeros da molécula.<sup>22,29</sup>

Grandes avanços surgiram nas últimas décadas em relação aos métodos teóricos, com a extensão de modelos quânticos às propriedades quirópticas, sobretudo em métodos *ab initio*, permitindo cálculos de DOR e DC com precisão e confiabilidade em sistemas desde os mais simples até moderadamente complexos.<sup>23,26,27</sup>

Os métodos teóricos mais aplicados para o cálculo de propriedades quirópticas são a teoria do funcional da densidade (DFT) e sua variante dependente do tempo (TD-DFT), com seus equilíbrios eficazes de custo e precisão permitindo o cálculo em sistemas moleculares de pequenos a médios (20 a 30 átomos diferentes de hidrogênio), o método *Coupled Cluster* (CC), apresentando resultados com grande confiabilidade porém limitados a sistemas menores (10 a 12 átomos diferentes de hidrogênio).<sup>23,25,26</sup>

O uso de funcionais de troca e correlação GGA não são recomendados devido ao fato de poderem apresentar erros de auto-interação que afetam os cálculos de propriedades quirópticas, sendo recomendado, sempre que possível, o uso de funcionais híbridos com 20 a 50% de troca *Hartree-Fock*.<sup>30</sup>

No caso específico de cálculos de DCE, os funcionais de troca e correlação mais utilizados atualmente são BH&HLYP, B3LYP e CAM-B3LYP.<sup>31</sup> O funcional B3LYP é comumente usado com resultados satisfatórios.<sup>32</sup> No entanto, o funcional CAM-B3LYP mostrou-se ligeiramente superior na determinação correta de comprimentos de onda e intensidades relativas das transições eletrônicas, como, por exemplo, nos casos das antraquinonas altersolanol N e coniothyronina A, das phomopsinonas A-D e spiroindolinonas.<sup>31,32</sup>

A exatidão de cálculos TD-DFT depende, além do funcional de troca e correlação, do conjunto de bases utilizado.<sup>32</sup> Funções de base de grande momento angular, funções difusas e de polarização são importantes para o cálculo de propriedades envolvendo operadores de momento magnético e elétrico e assim, conjunto de bases contendo essas características podem beneficiar o cálculo de propriedades quirópticas.<sup>30</sup> O uso de conjunto de bases grandes e difusos aumenta, em geral, a exatidão<sup>32</sup> e é necessário para o aumento da confiabilidade de resultados TD-DFT.<sup>31</sup>

No caso de cálculos de DCV, foi observado que os funcionais híbridos B3LYP e B3PW91 geram previsões com as melhores concordâncias com resultados experimentais,<sup>28,30</sup> sendo o B3LYP um funcional confiável na previsão de intensidades DCV.<sup>30</sup> Bultinck *et. al* estudando o efeito de conjunto de bases nesses cálculos, demonstraram que a base mínima necessária para essa propriedade é 6-31G(d).<sup>30</sup>

## 2.2 Métodos Teóricos

A química é uma ciência de essência experimental,<sup>33</sup> porém uma de suas subáreas é a química teórica, que incorpora leis fundamentais da física e métodos matemáticos para aplicação em estudos de estruturas eletrônicas e moléculas.<sup>34</sup> A química teórica possui grande importância, pois pode atuar como ferramenta de apoio a experimentação, prevendo propriedades ou mesmo gerando dados que não podem ser obtidos experimentalmente.<sup>33</sup>

A química computacional é um segmento da química teórica e tem como foco a obtenção de resultados relevantes para problemas químicos e não o desenvolvimento de novos métodos teóricos, apesar de esses possibilitarem o estudo de novos problemas ou mesmo o uso de uma abordagem diferenciada para problemas já estudados.<sup>34</sup> Nesse segmento da química teórica, estruturas e reações são simuladas numericamente com base totalmente ou parcialmente nas leis fundamentais da física,

permitindo assim o estudo de fenômenos químicos, moléculas estáveis, intermediários e estados de transição por meio de cálculos.<sup>35</sup>

Já podem ser encontradas aplicações comuns e rotineiras da química computacional para variadas áreas da química, por exemplo, cálculo de barreiras de energias rotacionais, caracterização de estados de transição, determinação de propriedades estruturais na físico-química e estudo de estabilidade relativa de isômeros, estabelecimento e entendimento de mecanismos de reação na química orgânica.<sup>33</sup>

Há uma série de métodos que podem ser utilizados na química computacional, como os Métodos de Campo de Forças (Mecânica Molecular), Métodos de Estrutura Eletrônica, Teoria do Funcional da Densidade, Métodos de Ligação de Valência dentre outros.<sup>34</sup>

Nas últimas décadas ocorreram aprimoramentos no desempenho computacional, desenvolvimentos de métodos de correlação eletrônica mais precisos e funções de base mais extensas.<sup>36</sup> Isso gerou a possibilidade do cálculo mais exato de propriedades moleculares, entre as quais as termoquímicas.<sup>36</sup> No entanto, quando se trata de sistemas muito grandes (muitas partículas), o uso de métodos de estrutura eletrônica sofisticados e bases extensas sofre uma limitação prática devido ao alto custo computacional.<sup>36</sup> Isso pode felizmente ser contornado através de estratégias como a teoria do funcional da densidade e métodos compostos.<sup>36</sup>

### 2.2.1 Métodos Baseados em Funções de Onda

Na mecânica quântica, todas as propriedades de um sistema são expressas em termos de uma função de onda, dependente do tempo e das coordenadas desse sistema e representada pela letra grega  $\Psi$ , a qual é obtida pela resolução da equação de Schrödinger (Eq. 2.3) para o sistema em questão.<sup>37</sup>

$$\left( -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V \right) \Psi = i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t} \quad (2.3)$$

onde  $\hbar$  é a constante de Planck reduzida ( $\hbar = h/2\pi$ ),  $m$  é a massa da partícula,  $t$  é o tempo,  $V$  é a função de energia potencial do sistema e  $\Psi$  é a função de onda.

O principal objetivo da química quântica é a obtenção de soluções da equação de Schrödinger para sistemas atômicos e moleculares, porém, soluções exatas em geral não são alcançáveis, sendo necessário o uso de métodos aproximados.<sup>38</sup> O mais popular desses métodos é o *Hartree-Fock*,<sup>38</sup> com sua importância se estendendo além de si mesmo, pois é a base da maioria dos métodos computacionais de química quântica, sendo o ponto de partida para aproximações mais exatas.<sup>39</sup>

### 2.2.1.1 Métodos *Hartree-Fock* e pós *Hartree-Fock*

O método *Hartree-Fock* é um método *ab initio*,<sup>40</sup> no qual a aproximação utilizada é equivalente à aproximação de orbitais moleculares.<sup>39</sup>

Como os elétrons se repelem, eles tendem a manter-se fora do caminho um do outro e por isso seus movimentos são correlacionados.<sup>40</sup> No método *Hartree-Fock*, cada elétron está sujeito a um potencial efetivo, de modo que as interações com outros elétrons são considerados através de uma média e os detalhes de interações particulares entre pares de elétrons são perdidas.<sup>38</sup> Devido a isso, o método *Hartree-Fock* não leva em conta completamente as interações eletrônicas instantâneas, e sim considera apenas alguma correlação entre elétrons com o mesmo spin, devido ao fato de satisfazer o requerimento de antissimetria da função de onda.<sup>40</sup>

Em um contexto não-relativístico, a diferença entre a energia exata e a *Hartree-Fock* (Eq. 2.4) é denominada correlação eletrônica.<sup>38,40</sup>

$$E_{corr} = E_{exata} - E_{HF} \quad (2.4)$$

A correlação eletrônica, embora normalmente pequena, é muito importante para a descrição de processos eletrônicos, sendo o cálculo dessas energias o desafio central dos métodos *ab initio*.<sup>38</sup> Métodos baseados no *Hartree-Fock* que incluem efeitos de correlação eletrônica são denominados “pós *Hartree-Fock*”. Entre esses métodos estão a Interação de Configurações (CI), o *Coupled-Cluster* (CC) e as Teorias da Perturbação de Møller-Plesset (MPn).<sup>40</sup>

## 2.2.2 Métodos Compostos

Os métodos compostos começaram a surgir a partir da década de 80,<sup>41</sup> e utilizam como estratégia a combinação (tipicamente linear) dos resultados das otimizações individuais de cada aspecto importante dos cálculos *ab initio*: otimização de geometria, convergência de conjunto de bases e inclusão de correlação de alto nível.<sup>42</sup>

O objetivo desses métodos é extrapolar as energias eletrônicas de altos níveis de correlação e conjuntos de bases extensos a partir de uma sequência de cálculos (“etapas”) pouco custosos computacionalmente.<sup>41,43</sup> A obtenção da energia eletrônica na geometria de equilíbrio é feita pela soma das contribuições das diferentes etapas, realizadas em diferentes métodos *ab initio* com conjuntos de bases específicos.<sup>41</sup> Além dos termos oriundos dos cálculos de energia, pode-se adicionar à combinação parâmetros empíricos como efeitos relativísticos, correlação adicional e outros, a fim de corrigir possíveis deficiências do método.<sup>43</sup>

Essa combinação de níveis de cálculos permite a determinação de propri-

idades atômicas e moleculares com baixo custo computacional em comparação com cálculos únicos em métodos de alto nível com conjuntos de bases extensos,<sup>44</sup> e com exatidão próxima a esses.<sup>45</sup>

Diversos métodos compostos existem atualmente,<sup>36</sup> podem-se citar:<sup>45</sup>

- Teorias *Gaussian-n* ( $n = 1, 2, 3, 4$ );<sup>46–50</sup>
- Abordagem composta de correlação consistente (ccCA);<sup>51,52</sup>
- Método de conjunto de base completo (CBS);<sup>53–59</sup>
- Abordagem da análise do ponto focal (FPA);<sup>60,61</sup>
- Método de correlação de múltiplos coeficientes (MCCMs);<sup>62–64</sup>
- Abordagem HEAT;<sup>65,66</sup>
- Teorias *Weizmann-n* ( $n = 1, 2, 3, 4$ ).<sup>67–70</sup>

As teorias *Gaussian-n* são os métodos mais utilizados<sup>44</sup> e assim como o método CBS e as teorias *Weizmann-n*, estão implementadas no pacote de programas Gaussian09,<sup>71</sup> no entanto essas duas últimas possuem custos computacionais substancialmente superiores. Sua primeira versão (G1) surgiu em 1988,<sup>36</sup> e as versões mais atuais são as 3 e 4 (G3 e G4).<sup>44</sup>

Existem variações das teorias G3 e G4, as quais consistem em modificações em etapas realizadas a fim de melhorar a aplicabilidade à sistemas grandes (muitos átomos), como o uso de teorias da perturbação Møller-Plesset de menor ordem (G3MP2 e G4MP2) ou o uso de estruturas e frequências vibracionais do funcional híbrido B3LYP (G3B3 e G3MP2B3).<sup>44</sup>

Os métodos compostos podem ser usados em estudos de mecanismos de reação, calculando propriedades relacionadas às energias de ativação e constantes de equilíbrio.<sup>41</sup>

### 2.2.2.1 Teoria *Gaussian-3*

A Teoria *Gaussian-3* (G3) é um procedimento teórico para o cálculo de energias moleculares baseado em métodos *ab initio* de orbitais moleculares.<sup>49</sup> Dela obtém-se um desvio médio absoluto de 1,13 kcal/mol em relação aos valores experimentais do conjunto de teste G3/05, composto por 454 energias (270 entalpias padrões de formação, 105 energias de ionização, 63 afinidades eletrônicas, 10 afinidades por próton e 6 complexos com ligações de hidrogênio).<sup>72</sup> Nesse mesmo conjunto de testes, os desvios absolutos para as entalpias padrões de formação, energias

de ionização, afinidades eletrônicas e afinidades por próton foram de 1,19 kcal/mol, 1,10 kcal/mol, 0,98 kcal/mol e 1,14 kcal/mol respectivamente.<sup>72</sup>

As etapas que compõe a teoria G3 para moléculas são:<sup>49</sup>

1. Obtenção de uma geometria de equilíbrio inicial no nível HF/6-31G(d):
  - (a) a teoria *Spin-Restricted* (RHF) é usado para estados singletes e
  - (b) a teoria *Spin-Unrestricted* (UHF) é usado para outros estados.
2. Frequências harmônicas são calculadas na geometria de equilíbrio inicial no nível HF/6-31G(d):
  - (a) as frequências são escalonada por um fator de 0,8929 e
  - (b) nessa etapa é obtida a energia vibracional do ponto zero (ZPE).
3. A geometria de equilíbrio inicial é refinada no nível MP2(Full)/6-31G(d).
4. Realização de cálculos *single-point*, considerando-se apenas os elétrons de valência (*Frozen-Core*), necessários para obtenção das correções:
  - (a) correção para funções difusas:

$$\Delta E(+) = E[MP4/6 - 31 + G(d)] - E[MP4/6 - 31G(d)] \quad (2.5)$$

- (b) correção para funções de polarização:

$$\Delta E(2df, p) = E[MP4/6 - 31G(2df, p)] - E[MP4/6 - 31G(d)] \quad (2.6)$$

- (c) correção para efeitos de correlação além da teoria de perturbação de quarta ordem:

$$\Delta E(QCI) = E[QCISD(T)/6 - 31G(d)] - E[MP4/6 - 31G(d)] \quad (2.7)$$

- (d) Correção para efeitos de conjuntos de base maiores e para desvios da consideração de extensões (difuso e polarização) do conjunto de base separadamente:

$$\begin{aligned} \Delta E(G3large) &= E[MP2(Full)/G3large] \\ &- E[MP2/6 - 31G(2df, p)] \\ &- E[MP2/6 - 31 + G(d)] \\ &+ E[MP2/6 - 31G(d)] \end{aligned} \quad (2.8)$$

5. A energia no nível MP4/6-31G(d) é combinada com as correções obtidas no passo anterior:

$$\begin{aligned}
 E(\text{combinada}) &= E[\text{MP4/6} - 31\text{G}(d)] \\
 &+ \Delta E(+) \\
 &+ \Delta E(2df, p) \\
 &+ \Delta E(QCI) \\
 &+ \Delta E(G3\text{large})
 \end{aligned} \tag{2.9}$$

6. uma correção de alto nível (*higher level correction* - HLC) é adicionada à energia  $E(\text{combinada})$  para levar em consideração as deficiências restantes:

$$E_e(G3) = E(\text{combinada}) + E(HLC) \tag{2.10}$$

$$E(HLC) = -An_\beta - B(n_\alpha - n_\beta) \tag{2.11}$$

(a) em que:

- i.  $n_\alpha$  e  $n_\beta$  são os números de elétrons  $\alpha$  e  $\beta$  de valência, respectivamente, com  $n_\alpha \geq n_\beta$ ;
- ii.  $A$  é a correção para pares de elétrons de valência e tem o valor de 6,386 mhartree;
- iii.  $B$  é a correção para elétrons de valência desemparelhados e tem o valor de 2,977 mhartree;

7. A energia final total à 0K está efetivamente no nível QCISD(T,Full)/G3large, supondo a validade das aproximações realizadas, e é descrita pela equação:

$$E_0(G3) = E_e(G3) + E(ZPE) \tag{2.12}$$

### Variação G3MP2

A teoria G3MP2 consiste em uma variação da teoria G3 na qual a extensão do conjunto de bases é feito usando a teoria de perturbação Møller-Plesset de segunda ordem.<sup>73</sup> Desse modo, a energia total à 0K passa a ser:<sup>73</sup>

$$E_0(G3MP2) = \text{QCISD}(T)/6 - 31\text{G}(d) + \Delta E_{MP2} + E(HLC) + E(ZPE) \tag{2.13}$$

onde

$$\Delta E_{MP2} = E[MP2/G3MP2large] - E[MP2/6-31G(d)] \quad (2.14)$$

com todos os cálculos realizados considerando-se apenas os elétrons de valência. A base G3MP2large diferencia-se da G3large apenas pela não inclusão de funções de polarização internas.<sup>73</sup> Outras mudanças são os valores dos coeficientes  $A$  e  $B$  que se tornaram 9,279 mhartree e 4,471 mhartree, respectivamente.<sup>73</sup>

A teoria G3MP2 obteve um desvio médio absoluto de 1,31 kcal/mol em relação aos valores experimentais do conjunto de teste G3/99 (contra 1,07 kcal/mol para G3), composto por 376 energias (222 entalpias padrões de formação, 88 energias de ionização, 58 afinidades eletrônicas e 8 afinidades por próton).<sup>74</sup> Nesse mesmo conjunto de testes, os desvios absolutos para as entalpias padrões de formação, energias de ionização, afinidades eletrônicas e afinidades por próton foram de 1,22 kcal/mol, 1,46 kcal/mol, 1,46 kcal/mol e 1,02 kcal/mol respectivamente.<sup>74</sup>

### Variação G3B3

A Teoria G3B3 é uma variação da Teoria G3 que utiliza geometrias de equilíbrio e energias vibracionais do ponto zero (ZPE) no nível B3LYP/6-31G(d) ao invés da geometria MP2(Full)/6-31G(d) e ZPE HF/6-31G(d).<sup>75</sup>

Outras mudanças são o fator de dimensionamento das frequências harmônicas que passa para 0,96 e os valores dos coeficientes  $A$  e  $B$  que se tornaram 6,760 mhartree e 3,233 mhartree, respectivamente.<sup>75</sup>

A teoria G3B3 obteve um desvio médio absoluto de 0,99 kcal/mol em relação aos valores experimentais do conjunto de teste G2/97 (contra 1,01 kcal/mol para G3), composto por 299 energias (148 entalpias padrões de formação, 85 energias de ionização, 58 afinidades eletrônicas e 8 afinidades por próton).<sup>75</sup> Nesse mesmo conjunto de testes, os desvios absolutos para as entalpias padrões de formação, energias de ionização, afinidades eletrônicas e afinidades por próton foram de 0,93 kcal/mol, 1,10 kcal/mol, 0,95 kcal/mol e 1,22 kcal/mol respectivamente.<sup>75</sup>

### Variação G3MP2B3

A Teoria G3MP2B3 é uma variação da Teoria G3MP2 que utiliza geometrias de equilíbrio e energias vibracionais do ponto zero (ZPE) no nível B3LYP/6-31G(d) ao invés da geometria MP2(Full)/6-31G(d) e ZPE HF/6-31G(d).<sup>75</sup>

Outras mudanças são o fator de dimensionamento das frequências harmô-



nicas que passa para 0,96 e os valores dos coeficientes  $A$  e  $B$  que se tornaram 10,041 mhartree e 4,995 mhartree, respectivamente.<sup>75</sup>

A teoria G3MP2B3 obteve um desvio médio absoluto de 1,25 kcal/mol em relação aos valores experimentais do conjunto de teste G2/97 (contra 1,30 kcal/mol pra G3MP2).<sup>75</sup> Nesse mesmo conjunto de testes, os devios absolutos para as entalpias padrões de formação, energias de ionização, afinidades eletrônicas e afinidades por próton foram de 1,13 kcal/mol, 1,37 kcal/mol, 1,44 kcal/mol e 0,89 kcal/mol respectivamente.<sup>75</sup>

### 2.2.2.2 Teoria *Gaussian-4*

A Teoria *Gaussian-4* (G4) é o quarto procedimento teórico da série de métodos químico quânticos baseado em sequência de cálculos *single point Gaussian-n*.<sup>50</sup>

A teoria G4 obteve um desvio médio absoluto de 0,83 kcal/mol em relação aos valores experimentais do conjunto de teste G3/05.<sup>50</sup> Nesse mesmo conjunto de testes, os devios absolutos para as entalpias padrões de formação, energias de ionização, afinidades eletrônicas e afinidades por próton foram de 0,80 kcal/mol, 0,91 kcal/mol, 0,83 kcal/mol e 0,84 kcal/mol respectivamente.<sup>50</sup>

As etapas que compõe a teoria G4 para moléculas de três ou mais átomos são:<sup>50</sup>

1. Obtenção da geometria de equilíbrio no nível B3LYP/6-31G(2df,p);
  - (a) a teoria *Spin-Restricted* é usado para estados singletes e
  - (b) a teoria *Spin-Unrestricted* é usado para outros estados.
2. Frequências harmônicas são calculadas para a geometria de equilíbrio no nível B3LYP/6-31G(2df,p);
  - (a) as frequências são escalonada por um fator de 0,9854 e
  - (b) nessa etapa é obtida a energia vibracional do ponto zero (ZPE).
3. Obtenção da energia limite *Hartree-Fock* com a equação:

$$E_{HF/LIMIT}(n, n+1) = (E_{HF/n+1} - E_{HF/n} \exp(-\alpha)) / (1 - \exp(-\alpha)) \quad (2.15)$$

- (a)  $n$  é o número de contrções na camada de valência do conjunto de bases:
  - i. são usadas versões modificadas das bases aug-cc-pVQZ ( $n = 4$ ) e aug-cc-pv5Z ( $n + 1 = 5$ ).
- (b)  $\alpha$  é um parâmetro ajustável que teve seu valor determinado em 1.63.<sup>50</sup>

4. Realização de cálculos *single-point*, *Frozen-Core*, necessários para obtenção das correções:

(a) correção para funções difusas:

$$\Delta E(+) = E[MP4/6 - 31 + G(d)] - E[MP4/6 - 31G(d)] \quad (2.16)$$

(b) correção para funções de polarização:

$$\Delta E(2df, p) = E[MP4/6 - 31G(2df, p)] - E[MP4/6 - 31G(d)] \quad (2.17)$$

(c) correção para efeitos de correlação além da teoria de perturbação de quarta ordem:

$$\Delta E(CC) = E[CCSD(T)/6 - 31G(d)] - E[MP4/6 - 31G(d)] \quad (2.18)$$

(d) correção para efeitos de conjuntos de base maiores e para desvios da consideração de extensões (difuso e polarização) do conjunto de base separadamente:

$$\begin{aligned} \Delta E(G3LargeXP) &= E[MP2(Full)/G3LargeXP] \\ &- E[MP2/6 - 31G(2df, p)] \\ &- E[MP2/6 - 31 + G(d)] \\ &+ E[MP2/6 - 31G(d)] \end{aligned} \quad (2.19)$$

5. A energia no nível MP4/6-31G(d) é combinada com as correções obtidas no passo anterior:

$$\begin{aligned} E(combizada) &= E[MP4/6 - 31G(d)] \\ &+ \Delta E(+) \\ &+ \Delta E(2df, p) \\ &+ \Delta E(CC) \\ &+ \Delta E(G3large) \\ &+ \Delta E(HF) \end{aligned} \quad (2.20)$$

(a) em que:

$$\Delta E(HF) = E(HF/limit) - E(HF/G3LargeXP) \quad (2.21)$$

6. uma correção de alto nível (*higher level correction* - HLC) é adicionada à energia  $E(\text{combinada})$  para levar em consideração as deficiências restantes:

$$E_e(G4) = E(\text{combinada}) + E(HLC) \quad (2.22)$$

- (a) Em que, para moléculas de camada fechada:

$$E(HLC) = -An_\beta \quad (2.23)$$

- (b) em que, para moléculas de camada aberta:

$$E(HLC) = -A'n_\beta - B(n_\alpha - n_\beta) \quad (2.24)$$

- (c) em que, para moléculas que os elétrons de valência consistem em um par de elétrons s:

$$E(HLC) = 2,745 \text{ mhartree} \quad (2.25)$$

- i.  $n_\alpha$  e  $n_\beta$  são os números de elétrons  $\alpha$  e  $\beta$  de valência, respectivamente, com  $n_\alpha \geq n_\beta$ ;
- ii.  $A$  e  $A'$  são correções para pares de elétrons de valência e tem o valor de 6,947 mhartree e 7,128 mhartree, respectivamente;
- iii.  $B$  é a correção para elétrons de valência desemparelhados e tem o valor de 2,441 mhartree;

7. A energia final total à 0K está efetivamente no nível CCSD(T,Full)/G3LargeXP + HFlimite, supondo a validade das aproximações realizadas, e é descrita pela equação:

$$E_0(G4) = E_e(G4) + E(ZPE) \quad (2.26)$$

## Varição G4MP2

A teoria G4MP2 consiste em uma variação da teoria G4 na qual a extensão do conjunto de bases é feito usando a teoria de perturbação Møller-Plesset de segunda ordem.<sup>76</sup> Desse modo, a energia total à 0K passa a ser:<sup>76</sup>

$$E_0(G4MP2) = CCSD(T)/6 - 31G(d) + \Delta E_{MP2} + \Delta E_{HF} + E(HLC) + E(ZPE) \quad (2.27)$$

onde:

$$\Delta E_{MP2} = E[MP2/G3MP2LargeXP] - E[MP2/6 - 31G(d)] \quad (2.28)$$

com todos os cálculos realizados considerando-se apenas os elétrons de valência e a base G3MP2LargeXP diferencia-se da G3LargeXP apenas pela não inclusão de funções de polarização internas.<sup>76</sup> Outras mudanças são os valores dos coeficientes  $A$ ,  $A'$ ,  $B$  e  $E$  que se tornaram 9,472 mhartree, 9,769 mhartree, 3,102 mhartree e 2,379 mhartree, respectivamente.<sup>73</sup>

A teoria G4MP2 obteve um desvio médio absoluto de 1,04 kcal/mol em relação aos valores experimentais do conjunto de teste G3/05.<sup>76</sup> Nesse mesmo conjunto de testes, os desvios absolutos para as entalpias padrões de formação, energias de ionização, afinidades eletrônicas e afinidades por próton foram de 0,99 kcal/mol, 1,07 kcal/mol, 1,23 kcal/mol e 0,67 kcal/mol respectivamente.<sup>76</sup>

### 2.2.3 Teoria do Funcional de Densidade

A Teoria do Funcional da Densidade (DFT) começou a ganhar popularidade a partir da década de 80<sup>33</sup> tornando-se um importante método de estudo de moléculas e sólidos, tradicionalmente tratados por métodos Hartree-Fock e pós-Hartree-Fock, gerando, em alguns casos, dados com maior concordância com os experimentais.<sup>38</sup>

Parte do interesse nesse método decorre do fato da inclusão no modelo do efeito de correlação eletrônica, que nos métodos Hartree-Fock é tratado apenas pela interação dos elétrons com a densidade eletrônica média.<sup>35</sup> Assim, em certos sistemas o DFT fornece resultados mais precisos.<sup>35</sup> Outra parte é decorrente da possibilidade do estudo de sistemas com vinte ou mais átomos com relativa precisão a um custo computacional, em geral, muito inferior ao de métodos correlacionados tradicionais<sup>38</sup> como os métodos de *coupled-cluster* e a teoria de perturbação Møller-Plesset.<sup>34</sup>

No método DFT não se trabalha com a função de onda do sistema, mas com a função de densidade eletrônica,  $\rho(x, y, z)$ , do sistema.<sup>77</sup> A base do método DFT é o teorema provado em 1964 por Hohenberg e Kohn que afirma que a energia e todas as demais propriedades de uma molécula no seu estado fundamental são determinadas pela sua densidade de probabilidade eletrônica no estado fundamental, de modo que a energia eletrônica do estado fundamental ( $E_0^E$ ) é um funcional de  $\rho(x, y, z)$  conforme dado pela Eq. 2.29.<sup>77</sup>

$$E_0^E = E_0^E[\rho(x, y, z)] \quad (2.29)$$

Nessa equação,  $E_0^E$  é a energia eletrônica exata do estado fundamental e há apenas um único funcional  $E_0^E[\rho(x, y, z)]$  que verifica essa igualdade.<sup>78</sup> O grande impacto gerado pelo teorema descrito na Eq. 2.29 pode ser ilustrado ao analisar a função de onda ( $\Psi$ ) de um sistema de  $N$  elétrons, esta será dependente, desconsiderando-se o spin, de  $3N$  coordenadas espaciais, enquanto a densidade eletrônica depende apenas de 3 (três) coordenadas independente do número de elétrons.<sup>34</sup>

O teorema provado por Hohenberg e Kohn, no entanto, não dá a forma do funcional  $E_0^E[\rho]$  e nem o caminho para obter-se  $\rho(x, y, z)$  sem primeiro calcular a função de onda  $\Psi$ . Devido a isso, em 1965, Kohn e Sham conceberam um método prático para encontrar  $\rho(x, y, z)$  e assim calcular  $E_0^E$ , o método KS, o qual emprega o uso de um sistema de referência ( $\mathbf{s}$ ) com mesmo número de elétrons do sistema real, porém em  $\mathbf{s}$  os elétrons não exercem forças uns sobre os outros e cada um desses elétrons experimenta uma energia potencial  $\nu_s$ , cuja função é a mesma para cada um de forma que a densidade de probabilidade eletrônica de  $\mathbf{s}$  seja o mesmo do sistema real.<sup>77</sup>

Kohn e Sham derivam a equação exata para  $E_0^E$ , expressa na Eq. 2.30.<sup>77</sup>

$$E_0^E = \langle K_{(e,s)} \rangle + \langle V_{Ne} \rangle + J + V_{NN} + E_{xc}[\rho] \quad (2.30)$$

onde  $\langle K_{(e,s)} \rangle$  é a energia cinética eletrônica média do sistema de referência,  $\langle V_{Ne} \rangle$  é a energia potencial de atração elétron-núcleo média,  $J$  é a energia de repulsão eletrônica clássica,  $V_{NN}$  é o termo de repulsão internuclear, uma constante dependente das cargas nucleares e da distância internuclear e  $E_{xc}[\rho]$  é o funcional da energia de troca-correlação.

O real problema da DFT é o termo  $E_{xc}[\rho]$  que não pode ser derivado, desse modo uma série de funcionais têm sido propostos, gerando diferentes métodos DFT.<sup>78</sup>

O funcional da energia de troca-correlação pode ser escrito como:<sup>77</sup>

$$E_{xc}[\rho] = E_x[\rho] + E_c[\rho] \quad (2.31)$$

onde  $E_x[\rho]$  é o funcional de troca e o termo  $E_c[\rho]$ , o funcional de correlação.

Os métodos DFT são, em geral, representados por acrônimos que indicam em ordem o funcional de troca e o funcional de correlação.<sup>78</sup>

### 2.2.3.1 Funcionais de Troca e Correlação

Há diversos esquemas para classificação de funcionais de troca e correlação e uma dessas formas separa-os em *local spin density approximations* (LSDA), *generalized gradient approximations* (GGA) e meta-GGA.<sup>79</sup> Há também os funcionais

que incluem uma porção de troca *Hartree-Fock*, os GGAs e meta-GGAs híbridos.<sup>79</sup>

Os LSDA dependem apenas da densidade de spin local.<sup>79</sup>

Os GGA dependem, além da densidade, do gradiente da densidade de spin local,<sup>79</sup> como o funcional SOGGA11, que gera geometrias confiáveis e apresenta pequenos erros na previsão de diversos tipos de energias moleculares.<sup>80</sup> Entre os GGA híbridos, pode-se citar os funcionais B3LYP, o funcional mais popular,<sup>79</sup> PBE0 e B98, que são representantes da nova geração desse funcionais,<sup>79</sup> com o último sendo o funcional mais exato avaliado com o conjunto de teste G3/05.<sup>72,79</sup>

Os meta-GGA dependem, além da densidade e do gradiente, da densidade de energia cinética de spin local,<sup>79</sup> como o revTPSS. Entre os meta-GGA híbridos estão os funcionais BMK, que pode ser considerado de propósito geral com sua aplicabilidade extensível à estados de transição,<sup>81</sup> e M06-2X, recomendado para estudos de cinética e termoquímica do grupo principal, interações não covalentes,<sup>79</sup> e bom desempenho para geometrias de estados de transição.<sup>82</sup>

# Capítulo 3

## Metodologia Computacional

### 3.1 Validação Computacional dos Métodos Teóricos

Com base nas duas rotas de síntese do ibuprofeno apresentadas na Fig. 1.2, escolheu-se um conjunto de moléculas, exposto nas Figs. 3.1 e 3.2, que fosse representativo em relação às características estruturais e eletrônicas das moléculas presentes nessas rotas. Esse conjunto, composto por 74 moléculas orgânicas, foi utilizado no estudo de validação computacional dos métodos teóricos avaliados.

Todos os cálculos necessários ao estudo de validação das metodologias teóricas foram realizados com o pacote de programas Gaussian09,<sup>71</sup> em fase gasosa, utilizando-se métodos *spin-restricted* para os sistemas de camada fechada e *spin-unrestricted* para os de camada aberta.

#### 3.1.1 Métodos Avaliados

No estudo de validação computacional das metodologias teóricas foram avaliados um total de quatorze métodos, sendo seis métodos compostos e oito funcionais de troca e correlação, indicados nas seções a seguir.

##### 3.1.1.1 Métodos Compostos

Foram avaliadas a teoria *Gaussian-3* (G3)<sup>49</sup> e suas variações G3MP2,<sup>73</sup> G3B3<sup>75</sup> e G3MP2B3,<sup>75</sup> além da teoria *Gaussian-4* (G4)<sup>50</sup> e sua variação G4MP2.<sup>76</sup>

##### 3.1.1.2 Funcionais de Troca e Correlação

Foram avaliados funcionais das classes GGA puro (SOGGA11<sup>80</sup>), meta-GGA puro (RevTPSS<sup>83,84</sup>), GGA híbrido (B3LYP,<sup>85</sup> PBE0<sup>86</sup> e B98<sup>87</sup>, meta-GGA híbrido (M06-2X<sup>79</sup> e BMK<sup>81</sup>) e *range-separated* híbrido (HSE06<sup>88-94</sup>).

Em todos os casos foi utilizado o conjunto de funções de base G3LargeXP,<sup>50</sup> o conjunto de bases mais extenso presente na Teoria *Gaussian-4* (G4).

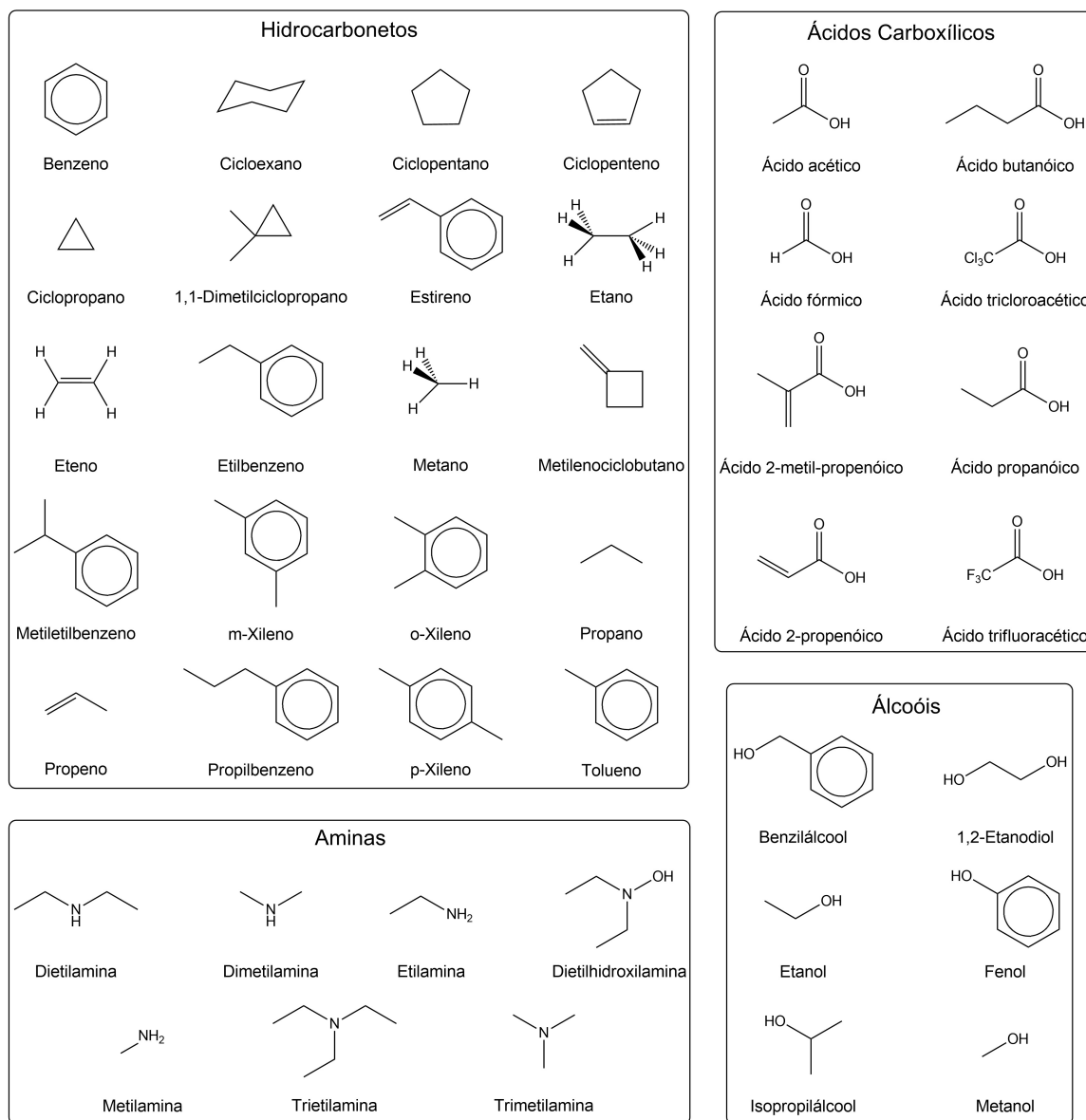


Figura 3.1: Conjunto de moléculas orgânicas selecionadas para o estudo de validação computacional das metodologias teóricas (Parte 1).



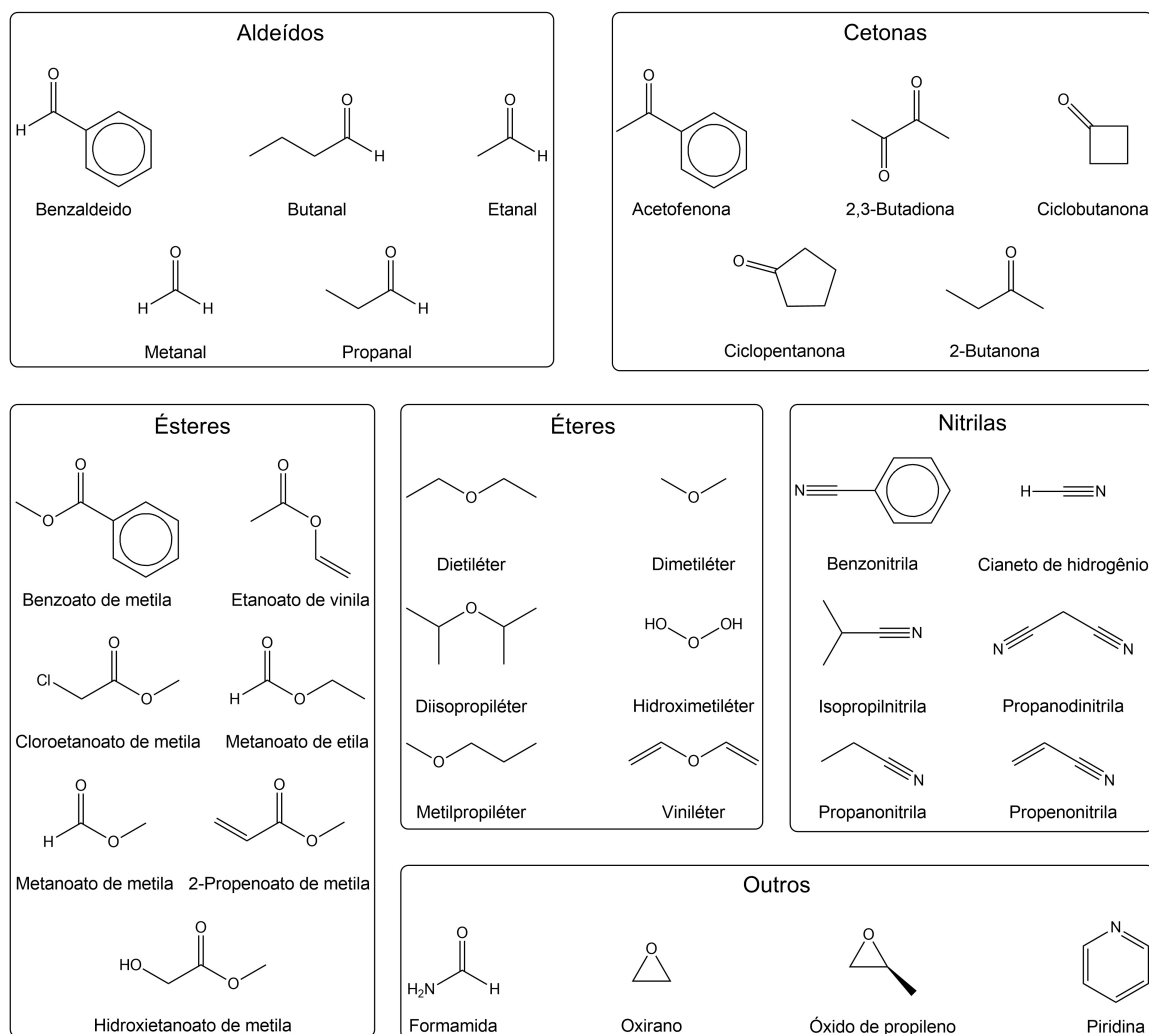


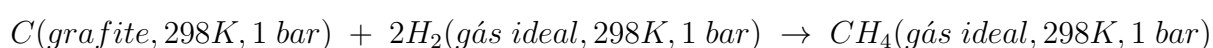
Figura 3.2: Conjunto de moléculas orgânicas selecionadas para o estudo de validação computacional das metodologias teóricas (Parte 2).

### 3.1.2 Propriedades Termoquímicas

#### 3.1.2.1 Entalpia Padrão de Formação

A entalpia padrão de formação ( $\Delta_f H^\circ$ ) de uma substância pura em uma temperatura  $T$  qualquer é definida como a variação de entalpia do processo em que 1 mol dessa substância, no estado padrão (pressão de 1 bar e comportamento ideal no caso de gases) e temperatura  $T$ , é formada a partir de seus elementos químicos separados, nos respectivos estados de referência (forma mais estável e pressão de 1 bar) e à mesma temperatura  $T$ .<sup>77</sup>

Por exemplo, no caso do metano a uma temperatura de 298K, o processo cuja a variação de entalpia corresponde à entalpia padrão de formação é:



Entalpias padrões de formação teóricas de moléculas a uma temperatura de 0K [ $\Delta_f H^o(M, 0K)$ ] podem ser calculadas pela subtração entre a energia de atomização não relativística ( $\sum D_0$ ) e o somatório das entalpias de formação dos átomos constituintes isolados ( $\sum_{\text{átomos}} x \Delta_f H^o$ ), conforme descrito na Eq. 3.1.<sup>95,96</sup>

$$\Delta_f H^o(M, 0K) = \sum_{\text{átomos}} x \Delta_f H^o(X, 0K) - \sum D_0 \quad (3.1)$$

onde  $x$  é a multiplicidade do átomo  $X$  na molécula  $M$  e<sup>96</sup>

$$\sum D_0 = \sum_{\text{átomos}} x \mathcal{E}_0(X) - \mathcal{E}_0(M) - \mathcal{E}_{ZPE}(M) \quad (3.2)$$

onde  $\mathcal{E}_0$  é a energia eletrônica do estado fundamental do átomo  $X$  ou molécula  $M$  e o termo  $\mathcal{E}_{ZPE}(M)$  é a energia vibracional do ponto zero da molécula  $M$ .

Adicionando-se correções à  $\Delta_f H^o(M, 0K)$ , conforme mostrado na Eq. 3.3, pode-se obter a entalpia padrão de formação uma temperatura  $T$  qualquer.<sup>95,96</sup>

$$\Delta_f H^o(M, T) = \Delta_f H^o(M, 0K) + [H_M^o(T) - H_M^o(0K)] - \sum_{\text{átomos}} x [H_X^o(T) - H_X^o(0K)] \quad (3.3)$$

onde o termo  $[H_X^o(T) - H_X^o(0K)]$  representa a correção utilizada para converter as entalpias de formação atômicas à 0K para aquelas a uma temperatura  $T$  nos respectivos estados de referêncica. O termo  $[H_M^o(T) - H_M^o(0K)]$  é a correção molecular para converter a entalpia de formação à 0K naquela à temperatura  $T$ .<sup>95,96</sup>

As entalpias padrões de formação ( $\Delta_f H^o$ ) teóricas foram obtidas a uma temperatura de 298,15K e pressão de 1 bar (pressão padrão), para todas as 74 moléculas pertencentes ao conjunto do estudo de validação (Figs. 3.1 e 3.2).

As entalpias de formação dos átomos isolados e as correções de entalpia para elementos atômicos foram obtidas das tabelas termodinâmicas JANAF.<sup>97</sup>

### Exemplo – Metano (298,15K, 1 bar) no Nível de Teoria G4MP2:

Para esclarecer o procedimento de cálculo de entalpias padrões de formação teóricas de moléculas, um exemplo prático foi apresentado. A molécula de metano foi escolhida para ilustrar o processo e então o passo a passo da determinação do  $\Delta_f H^o(CH_4, 298, 15K)$ , no nível de teoria G4MP2, foi desenvolvido a seguir.

Os resultados que foram utilizados dos cálculos teóricos no nível G4MP2 (298,15K e 1 bar) realizados no pacote de programas Gaussian09<sup>71</sup> com a molécula de metano e com os átomos de hidrogênio e carbono foram dispostos na Tabela 3.1.

Tabela 3.1: Energias (Hartree,  $E_h$ ) calculadas para a molécula de metano e para os átomos de hidrogênio e carbono no nível G4MP2 (fase gasosa, 298,15K, 1 bar).

Energias	Espécie		
	CH <sub>4</sub>	C	H
G4MP2(0K)	-40,427665	-37,794203	-0,502094
E(ZPE)	0,044091	0,000000	0,000000
E( <i>Thermal</i> )	0,046962	0,001416	0,001416

Com base no propósito do exemplo prático, adotou-se na Tabela 3.1 a mesma notação utilizada no arquivo de saída do Gaussian09, onde G4MP2(0K) é a energia total à 0K (eletrônica + ZPE), E(ZPE) é a energia vibracional do ponto zero e E(*Thermal*) é a correção térmica para a entalpia, dada pela Eq. 3.4.<sup>96</sup>

$$E(\textit{Thermal}) = U_T + U_R + U_V + U_E + k_B T \quad (3.4)$$

onde  $k_B$  é a constante de Boltzmann,  $T$  é a temperatura e  $U_T$ ,  $U_R$ ,  $U_V$  e  $U_E$  são as contribuições translacionais, rotacionais, vibracionais e eletrônicas para a energia interna, respectivamente, as quais serão detalhadas em outra parte desse trabalho.

A primeira etapa é a determinação da energia de atomização (Eq. 3.2):

$$\sum D_0 = [1 \times (-37,794203) + 4 \times (-0,502094)] - (-40,427665) = 0,625086 E_h$$

Observações: Como para os átomos E(ZPE) é nula, G4MP2(0K) é a própria energia eletrônica  $\mathcal{E}_0$ . Para a molécula de metano,  $G4MP2(0K) = \mathcal{E}_0 + \mathcal{E}_{ZPE}$ .

A etapa seguinte é o cálculo do somatório das entalpias de formação à 0K dos átomos que constituem a molécula isolados. Para isso, são utilizados dados experimentais, os quais foram organizados na Tabela 3.2 para o hidrogênio e carbono.<sup>97</sup>

Tabela 3.2: Entalpias de formação (0K) experimentais dos átomos de H e C.

Átomo	$\Delta_f H^o(0K)$ (kcal/mol) <sup>97</sup>	$[H_X^o(T) - H_X^o(0K)]$ (kcal/mol) <sup>97</sup>
C	169,98 ± 0,1	0,25
H	51,63 ± 0,001	1,01

$$\sum_{\text{átomos}} x \Delta_f H^o(X, 0K) = [1 \times (169,98) + 4 \times (51,63)] = 376,5 \text{ kcal/mol}$$

O próximo passo é subtrair a energia de atomização do somatório das entalpias de formação à 0K dos átomos, obtendo assim entalpia de formação do metano a uma temperatura de 0K (Eq. 3.1):

$$\begin{aligned}\Delta_f H^0(CH_4, 0K) &= (376,5 \text{ kcal/mol}) - [(627,5095 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}/Eh) \times (0,625086 \text{ Eh})] \\ &= -15,75 \text{ kcal/mol}\end{aligned}$$

Na sequência adiciona-se correções à  $\Delta_f H^0(CH_4, 0K)$  para obter-se a entalpia padrão de formação à 298,15K (Eq. 3.3). O termo de correção utilizada para converter as entalpias de formação atômicas à 0K para aquelas à 298,15K ( $[H_X^0(T) - H_X^0(0K)]$ ) nos respectivos estados de referênica (carbono grafite e hidrogênio gás ideal) é obtido a partir de dados experimentais, dispostos na Tabela 3.2.<sup>97</sup>

$$\sum_{\text{átomos}} x[H_X^0(298,15K) - H_X^0(0K)] = [1 \times (0,25) + 4 \times (1,01)] = 4,29 \text{ kcal/mol}$$

O termo de correção molecular utilizado para converter a entalpia de formação à 0K naquela à 298,15K ( $[H_M^0(T) - H_M^0(0K)]$ ) é dado pela Eq. 3.5.

$$[H_M^0(T) - H_M^0(0K)] = E(Thermal) - E(ZPE) \quad (3.5)$$

$$[H_{CH_4}^0(298,15K) - H_{CH_4}^0(0K)] = (0,046962) - (0,044091) = 0,002871 \text{ Eh}$$

Corrigindo  $\Delta_f H^0(CH_4, 0K)$  com os termos  $\sum x[H_X^0(298,15K) - H_X^0(0K)]$  e  $[H_{CH_4}^0(298,15K) - H_{CH_4}^0(0K)]$ , conforme na Eq. 3.3, finalmente obtém-se a entalpia padrão de formação à 298,15K do metano no nível G4MP2:

$$\begin{aligned}\Delta_f H^0(CH_4, 298,15K) &= (-15,75) + (627,5095 \times 0,002871) - (4,29) \\ &= -18,24 \text{ kcal/mol}\end{aligned}$$

Por curiosidade, o valor experimental é -17,9 kcal/mol.<sup>97</sup>

### Dados Experimentais

Os valores experimentais das entalpias padrões de formação foram retirados para a molécula de hidroximetiléter do *The NBS Chemical Thermodynamic Properties*,<sup>98</sup> para as moléculas de eteno e metano do *JANAF Thermochemical Tables*,<sup>97</sup> para as moléculas de ácido acético, ácido fórmico, benzeno, ciclopropano, dimetilamina, dimetiléter, etilamina, etanol, metilamina, metanoato de metila, oxirano, propano, propeno e trimetilamina do *Thermochemical Data of Organic Compounds*,<sup>99</sup> para a molécula de metanol de (Curtiss et. al, 1997),<sup>95</sup> e os demais valores foram retirados do *Nist Chemistry WebBook*.<sup>100</sup>

### 3.1.2.2 Energia de Ionização

A energia de ionização (EI) é definida como a menor energia necessária para remover um elétron de uma espécie química neutra (átomo ou molécula) no seu estado fundamental.<sup>101</sup>

A EI teórica do primeiro elétron é calculada como a diferença entre as energias totais à 0K do cátion monovalente [ $E_0(c)$ ] e da espécie neutra correspondente [ $E_0(n)$ ], conforme descrito na Eq. 3.6.<sup>102</sup>

$$EI = E_0(c) - E_0(n) \quad (3.6)$$

As EIs foram calculadas para um subconjunto, composto por 25 moléculas e representado na Fig. 3.3, do conjunto de moléculas selecionadas para o estudo de validação computacional das metodologias teóricas (Figs. 3.1 e 3.2). Utilizou-se estados eletrônicos com multiplicidade de spin 2 (dubletes) para os cátions.

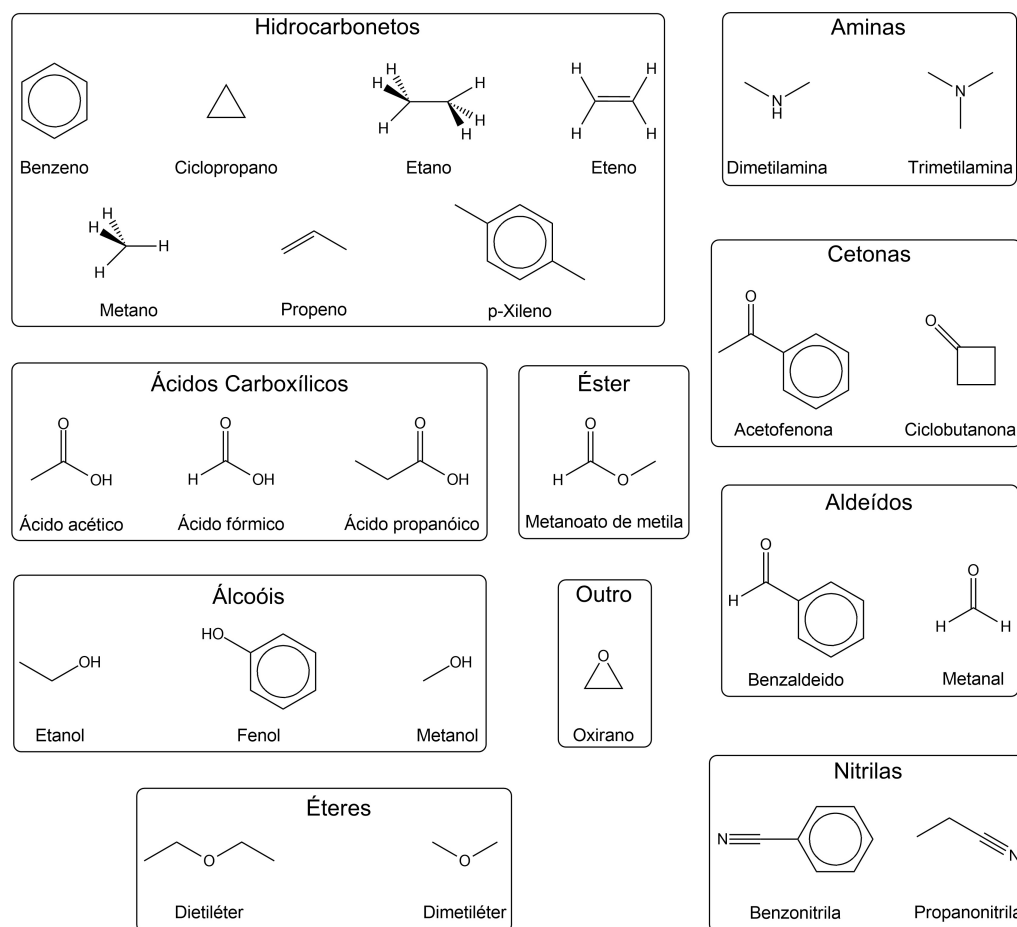


Figura 3.3: Conjunto de moléculas orgânicas selecionadas para a avaliação das metodologias teóricas no cálculo de energia de ionização.

## Dados Experimentais

Todo os valores experimentais das energias de ionização foram retiradas do *Nist Chemistry WebBook*.<sup>100</sup>

### 3.1.2.3 Afinidade Eletrônica

A afinidade eletrônica (AE) é definida como a energia liberada quando um elétron é adicionado a uma espécie química neutra (átomo ou molécula).<sup>101</sup>

A AE teórica é calculada como a diferença entre as energias totais à 0K da espécie neutra [ $E_0(n)$ ] e do ânion correspondente [ $E_0(a)$ ], como observa-se na Eq. 3.7.<sup>102</sup>

$$AE = E_0(n) - E_0(a) \quad (3.7)$$

As AEs foram calculadas para um subconjunto, composto por 16 moléculas e representado na Fig. 3.4, do conjunto de moléculas selecionadas para o estudo de validação computacional das metodologias teóricas (Figs. 3.1 e 3.2). Utilizou-se estados eletrônicos com multiplicidade de spin 2 (dubletes) para os ânions.

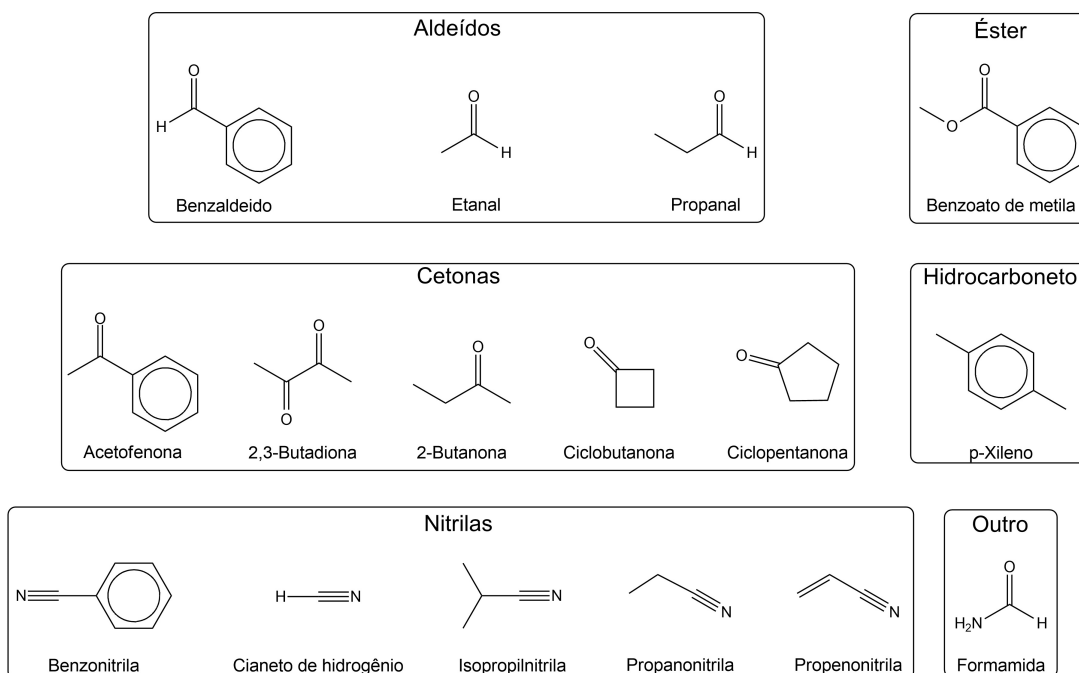


Figura 3.4: Conjunto de moléculas orgânicas selecionadas para a avaliação das metodologias teóricas no cálculo de afinidade eletrônica.

## Dados Experimentais

Todo os valores experimentais das afinidades eletrônica foram retiradas do *Nist Chemistry WebBook*.<sup>100</sup>

### 3.1.2.4 Afinidade por Próton

A afinidade por próton (AP) é definida como o negativo da variação da entalpia de uma reação (fase gasosa) entre um próton e a espécie química de interesse.<sup>101</sup>

As APs foram calculadas, a 298,15K e 1 bar, para os equivalentes desprotonados de um subconjunto, composto por 12 moléculas e representado na Fig. 3.5, do conjunto de moléculas selecionadas para o estudo de validação computacional das metodologias teóricas (Figs. 3.1 e 3.2).

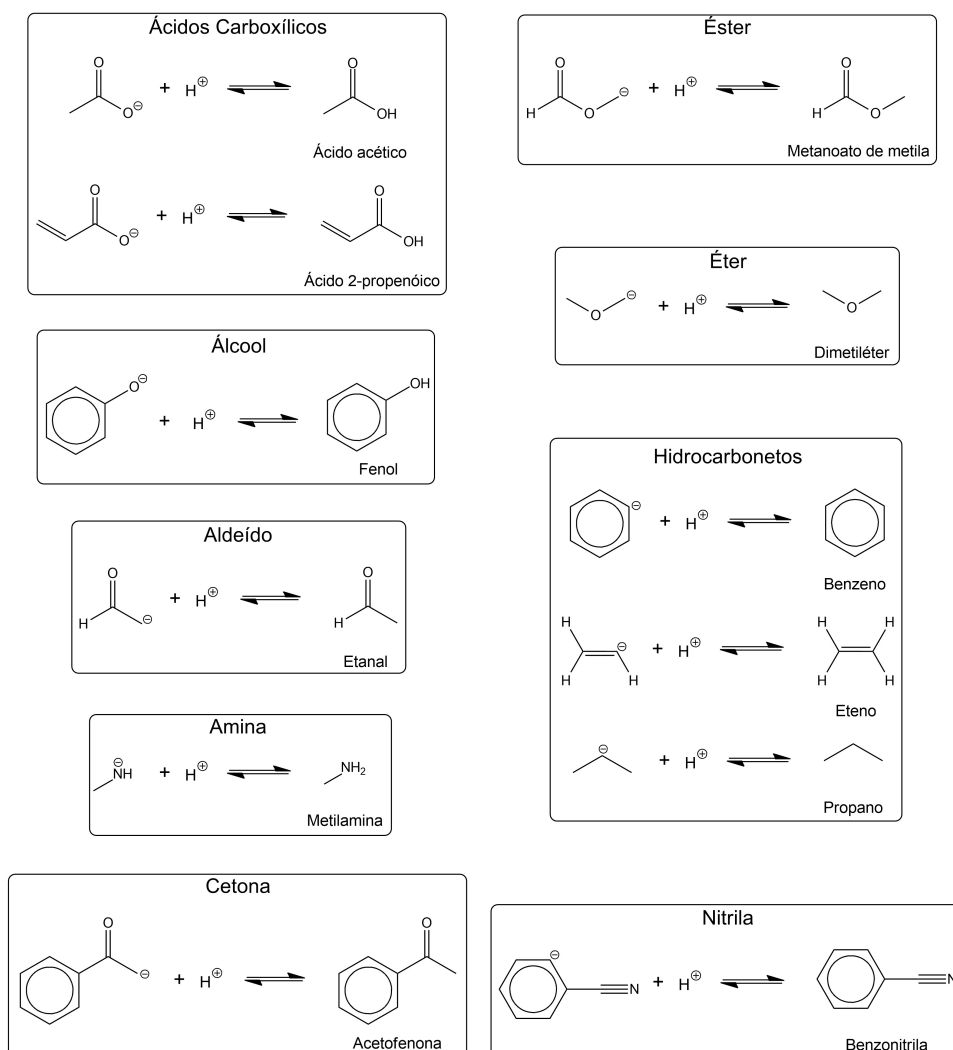


Figura 3.5: Reações utilizadas para a avaliação das metodologias teóricas no cálculo de afinidade por próton dos ânions selecionados.

## Dados Experimentais

Todo os valores experimentais das afinidades por próton foram retiradas do *Nist Chemistry WebBook*.<sup>100</sup>

### 3.1.3 Análise Estatística

Para análise do desempenho (exatidão e custo computacional) dos métodos no estudo de validação, foram determinados os erros médios (*Mean Signed Error* - MSE), os desvios quadráticos médios (*Root Mean Square Deviation* - RMSD) e os tempos de processamento ( $T_{CPU}$ ) médios (TM) para cada um desses métodos teóricos no cálculo de cada uma das propriedades termoquímicas avaliadas.

#### 3.1.3.1 Erro Médio

O erro médio (MSE) de cada um dos métodos é definido pela Eq. 3.8:

$$MSE = \sum_{i=1}^n \frac{X_i(\text{teórico}) - X_i(\text{experimental})}{n} \quad (3.8)$$

em que o termo  $X_i$  é o valor da propriedade em análise e  $n$  é o número de moléculas utilizadas no estudo dessa propriedade.

#### 3.1.3.2 Desvio RMS

O desvio RMS de cada um dos métodos é definido pela Eq. 3.9:

$$RMSD = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{[X_i(\text{teórico}) - X_i(\text{experimental})]^2}{n}} \quad (3.9)$$

em que o termo  $X_i$  é o valor da propriedade em análise e  $n$  é o número de moléculas utilizadas no estudo dessa propriedade.

#### 3.1.3.3 Tempo de Processamento Médio

O tempo médio de CPU de cada um dos métodos é definido pela Eq. 3.10:

$$TM = \sum_{i=1}^n \frac{[T_{CPU_i}]}{n} \quad (3.10)$$

em que o termo  $T_{CPU_i}$  é o tempo de processamento e  $n$  é o número de moléculas utilizadas no estudo da propriedade.



Os tempos de processamento foram obtidos de cálculos realizados no ambiente IBM P750 do CENAPAD-SP, que possuem processadores *Power7* (3,55 GHz, 32 *cores*), 128 GB de memória RAM e desempenho teórico de 908,8 GFlops.

### 3.1.4 Avaliação do Desempenho Geral dos Métodos

#### 3.1.4.1 Variáveis Gerais

Para a avaliação do desempenho dos métodos na determinação das quatro propriedades termoquímicas simultaneamente, propôs-se a definição de três novas variáveis a partir das outras apresentadas nas avaliações individuais:

$$MSE_{GERAL} = \sum_i [(n_i/127) * |MSE_i|] \quad (3.11)$$

$$RMSD_{GERAL} = \sum_i [(n_i/127) * (RMSD_i)] \quad (3.12)$$

$$TM_{GERAL} = \sum_i [(n_i/127) * (TM_i)] \quad (3.13)$$

As novas variáveis consistem em combinações lineares cujos coeficientes são proporcionais às quantidades de moléculas nos conjuntos de cada propriedade. O índice  $i$  se refere às diferentes propriedades termoquímicas avaliadas,  $n_i$  é o número de moléculas em cada caso (127 corresponde à soma dos quatro casos) e  $|MSE_i|$ ,  $RMSD_i$  e  $TM_i$  são os valores das variáveis da análise estatística individual.

#### 3.1.4.2 Variáveis Escalonadas

As variáveis  $MSE_{GERAL}$  (kcal/mol),  $RMSD_{GERAL}$  (kcal/mol) e  $TM_{GERAL}$  (min) possuem diferentes unidades dimensionais, portanto, visando a consideração em igualdade dessas propriedades na análise de desempenho, propôs-se o escalonamento dessas variáveis, gerando outras três variáveis:

$$MSE_{ESCALONADA} = MSE_{SCALED} = \frac{MSE_{GERAL}}{\sigma_{MSE_{GERAL}}} \quad (3.14)$$

$$RMSD_{ESCALONADA} = RMSD_{SCALED} = \frac{RMSD_{GERAL}}{\sigma_{RMSD_{GERAL}}} \quad (3.15)$$

$$TM_{ESCALONADA} = TM_{SCALED} = \frac{TM_{GERAL}}{\sigma_{TM_{GERAL}}} \quad (3.16)$$

onde os termos  $X_{GERAL}$  são os valores da variável X geral para o método em questão

e os termos  $\sigma_{X_{GERAL}}$  correspondem aos desvios padrão da mesma variável X geral.

O escalonamento proposto gera variáveis adimensionais e com variância unitária, possibilitando a consideração dessas em igualdade de condições.

### 3.1.4.3 Desempenho Geral

A fim de se estabelecer uma maneira unívoca e simples de determinação do método com o desempenho mais vantajoso no balanço entre exatidão (MSE e RMSD) e custo computacional (TM), executou-se o procedimento descrito a seguir.

Primeiramente considerou-se as variáveis  $MSE_{SCALED}$ ,  $RMSD_{SCALED}$  e  $TM_{SCALED}$  formando um espaço cartesiano:

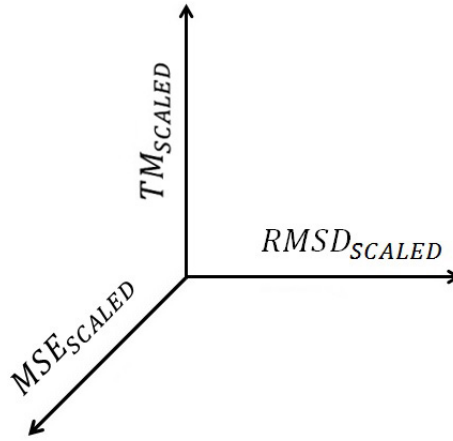


Figura 3.6: Espaço cartesiano definido pelas variáveis escalonadas  $MSE_{SCALED}$ ,  $RMSD_{SCALED}$  e  $TM_{SCALED}$ .

Para uma análise mais refinada do desempenho dos métodos teóricos, fez-se uma transformação de coordenadas cartesianas para coordenadas esféricas, conforme exposto nas Eqs. 3.17 a 3.19:<sup>40</sup>

$$r = \sqrt{(MSE_{SCALED})^2 + (RMSD_{SCALED})^2 + (TM_{SCALED})^2} \quad (3.17)$$

$$\theta = \cos^{-1} \left( \frac{TM_{SCALED}}{r} \right) = \text{tg}^{-1} \left( \frac{\sqrt{(MSE_{SCALED})^2 + (RMSD_{SCALED})^2}}{TM_{SCALED}} \right) \quad (3.18)$$

$$\phi = \text{tg}^{-1} \left( \frac{RMSD_{SCALED}}{MSE_{SCALED}} \right) \quad (3.19)$$

A Fig. 3.7 apresenta a representação gráfica das novas variáveis  $r$ ,  $\theta$  e  $\phi$ .

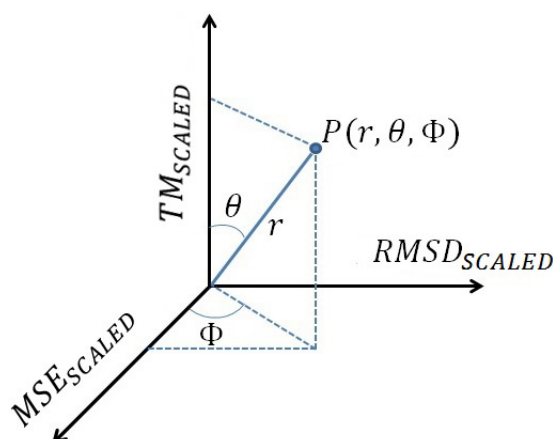


Figura 3.7: Representação gráfica das variáveis  $r$ ,  $\theta$  e  $\phi$  no espaço cartesiano definido  $(MSE_{SCALED}, RMSD_{SCALED}, TM_{SCALED})$ .

A variável  $r$  apresenta uma relação simétrica entre as variáveis escalonadas e consiste na norma do vetor que liga a origem dos eixos ao ponto e por isso foi utilizada como índice do desempenho geral dos métodos teóricos. As variáveis  $\theta$  e  $\phi$  revelam características dos desempenhos dos métodos.

## 3.2 Perfis Energéticos das Rotas Sintéticas BOOTS e BHC do Ibuprofeno

Todos os cálculos necessários para a construção dos perfis energéticos das rotas de síntese BOOTS e BHC foram realizados com o pacote de programas Gaussian09<sup>71</sup>, utilizando o método teórico que apresentou o desempenho com a melhor relação entre exatidão e custo computacional no estudo de validação computacional realizado.

Os perfis energéticos globais das rotas de síntese BOOTS e BHC (Fig. 1.2), bem como de etapas específicas envolvidas nessas rotas, foram obtidos com a realização de cálculos de energias livres de Gibbs (fase gasosa, a 298,15K e 1 atm) dos compostos envolvidos nas rotas (reagentes, intermediários e produtos) nos seus respectivos estados fundamentais e geometrias de equilíbrio.

### 3.2.1 Cálculo de Energias Livres de Gibbs

Foram calculadas energias livres de Gibbs molares considerando-se as duas seguintes aproximações:<sup>96</sup>

1. Partículas não interagentes (gás ideal);

2. Para as contribuições eletrônicas, assumiu-se que o primeiro e os demais estados excitados são inteiramente inacessíveis (em qualquer temperatura).

A energia total livre de Gibbs molar [ $G_m(T, P)$ ] é dada pela Eq. 3.20:<sup>96</sup>

$$\begin{aligned} G_m(P, T) &= \mathcal{E}_0 + G_{corr} \\ &= \mathcal{E}_0 + H_{corr} - TS_{tot} \\ &= \mathcal{E}_0 + U_{tot} + k_B T - TS_{tot} \end{aligned} \quad (3.20)$$

onde  $\mathcal{E}_0$  é a energia eletrônica molar do estado fundamental da espécie química,  $G_{corr}$  é a correção térmica para a energia livre de Gibbs molar,  $H_{corr}$  é a correção térmica para a entalpia molar,  $T$  é a temperatura,  $S_{tot}$  é a entropia molar total da espécie,  $U_{tot}$  é a energia interna molar total da espécie e  $k_B$  é a constante de Boltzmann.

A energia interna molar total ( $U_{tot}$ ) é dada pela Eq. 3.21:

$$U_{tot} = U_T + U_R + U_V + U_E \quad (3.21)$$

onde  $U_T$ ,  $U_R$ ,  $U_V$  e  $U_E$  são as contribuições translacionais, rotacionais, vibracionais e eletrônicas para a energia interna molar, respectivamente.

A entropia molar total ( $S_{tot}$ ) é dada pela Eq. 3.22:

$$S_{tot} = S_T + S_R + S_V + S_E \quad (3.22)$$

onde  $S_T$ ,  $S_R$ ,  $S_V$  e  $S_E$  são as contribuições translacionais, rotacionais, vibracionais e eletrônicas para a entropia molar, respectivamente.

As contribuições para a energia interna molar total e para a entropia molar total são obtidas a partir das Eqs. 3.23 e 3.24.<sup>96</sup>

$$U_a = N_A k_B T^2 \left[ \frac{\partial \ln(q_a)}{\partial T} \right]_V = RT^2 \left[ \frac{\partial \ln(q_a)}{\partial T} \right]_V \quad (3.23)$$

$$S_a = R \left\{ \ln(q_a e) + T \left[ \frac{\partial \ln(q_a)}{\partial T} \right]_V \right\} \quad (3.24)$$

onde  $N_A$  é a constante de Avogadro,  $k_B$  é a constante de Boltzmann,  $R$  é a constante universal dos gases,  $T$  é a temperatura e  $q_a$  é a função de partição do grau de liberdade.

### 3.2.1.1 Contribuições Translacionais

A contribuição translacional para a energia interna é dada por:<sup>96</sup>

$$U_T = \frac{3}{2}RT \quad (3.25)$$

onde os termos tem o mesmo significado da Eq. 3.23.

A contribuição translacional para a entropia é dada por:<sup>96</sup>

$$S_T = R \left[ \ln(q_T) + \frac{5}{2} \right] \quad (3.26)$$

onde  $q_T$  é a função de partição translacional (Eq. 3.27, considerando a primeira aproximação proposta) e os demais termos tem o mesmo significado da Eq. 3.23.

$$q_T = \left( \frac{2\pi m k_B T}{h^2} \right)^{3/2} \frac{k_B T}{P} \quad (3.27)$$

onde  $m$  é a massa da espécie química,  $h$  é a constante de Planck,  $P$  é a pressão, e os demais termos tem o mesmo significado da Eq. 3.23.

### 3.2.1.2 Contribuições Rotacionais

Para as contribuições rotacionais há três diferentes casos: átomos individuais, moléculas poliatômicas lineares e moléculas poliatômicas não lineares.<sup>96</sup>

#### Átomos Individuais

Nesse caso, as contribuições rotacionais, tanto para a energia interna molar quanto para a entropia molar, são nulas.<sup>96</sup>

#### Moléculas Poliatômicas Lineares

A contribuição translacional para a energia interna é dada por:<sup>96</sup>

$$U_R = RT \quad (3.28)$$

onde os termos tem o mesmo significado da Eq. 3.23.

A contribuição rotacional para a entropia é dada por:<sup>96</sup>

$$S_R = R \left[ \ln(q_R^L) + 1 \right] \quad (3.29)$$

onde  $q_R^L$  é a função de partição rotacional para moléculas poliatômicas lineares, dada pela Eq. 3.30, e os demais termos tem o mesmo significado da Eq. 3.23.

$$q_R^L = \frac{1}{\sigma_R} \left( \frac{T}{\Theta_R} \right) \quad (3.30)$$

onde  $\sigma_R$  é o número de simetria para a rotação,  $\Theta_R$  é a temperatura rotacional e os demais termos tem o mesmo significado da Eq. 3.23.

### Moléculas Poliatômicas Não Lineares

A contribuição translacional para a energia interna é dada por:<sup>96</sup>

$$U_R = \frac{3}{2}RT \quad (3.31)$$

os termos tem o mesmo significado da Eq. 3.23.

A contribuição rotacional para a entropia é dada por:<sup>96</sup>

$$S_R = R \left[ \ln(q_R^{NL}) + \frac{3}{2} \right] \quad (3.32)$$

onde  $q_R^{NL}$  é a função de partição rotacional para moléculas poliatômicas não lineares, dada pela Eq. 3.33, e os demais termos tem o mesmo significado da Eq. 3.23.

$$q_R^{NL} = \frac{\pi^{1/2}}{\sigma_R} \left( \frac{T^{3/2}}{(\Theta_{R,x}\Theta_{R,y}\Theta_{R,z})^{1/2}} \right) \quad (3.33)$$

onde  $\Theta_{R,x}$ ,  $\Theta_{R,y}$ ,  $\Theta_{R,z}$  é a temperatura rotacional no plano x, y e z, respectivamente, e os demais termos tem o mesmo significado da Eq. 3.30.

#### 3.2.1.3 Contribuições Vibracionais

Foi adotado como referência (zero da energia) o fundo do poço de energia potencial internuclear, além disso, apenas os modos vibracionais reais foram considerados, ignorando-se modos com frequências imaginárias (estados de transição).<sup>96</sup>

A contribuição vibracional para a energia interna é dada por:<sup>96</sup>

$$U_V = R \sum_K \Theta_{v,K} \left( \frac{1}{2} + \frac{1}{\exp(\Theta_{v,K}/T) - 1} \right) \quad (3.34)$$

onde o índice  $K$  se refere aos modos vibracionais,  $\Theta_{v,K}$  é a temperatura vibracional do modo  $K$ , e os demais termos tem o mesmo significado da Eq. 3.23.

A contribuição vibracional para a entropia é dada por:<sup>96</sup>

$$S_V = R \sum_K \left\{ \frac{\Theta_{v,K}/T}{\exp(\Theta_{v,K}/T) - 1} - \ln[1 - \exp(-\Theta_{v,K}/T)] \right\} \quad (3.35)$$

onde os termos tem o mesmo significado da Eq. 3.34.

A função de partição vibracional é dada pela Eq. 3.36:<sup>96</sup>

$$q_V = \prod_K \frac{\exp(-\Theta_{v,K}/T)}{1 - \exp(-\Theta_{v,K}/T)} \quad (3.36)$$

onde os termos tem o mesmo significado da Eq. 3.34.

### 3.2.1.4 Contribuições Eletrônicas

Levando em conta a segunda aproximação proposta e considerando a energia do estado fundamental como zero, a função de partição eletrônica é dada por:<sup>96</sup>

$$q_E = \omega_0 \quad (3.37)$$

onde  $\omega_0$  é a degenerescência do estado fundamental (multiplicidade de spin).

A contribuição eletrônica para a entropia é dada por:<sup>96</sup>

$$S_E = R [\ln(q_E)] \quad (3.38)$$

onde os termos tem o mesmo significado da Eq. 3.23.

A contribuição eletrônica para a energia interna é nula.<sup>96</sup>

## 3.2.2 Estados de Transição

As geometrias de partida dos estados de transição foram obtidas utilizando o método *Synchronous Transit-Guided Quasi-Newton* QST2 e QST3.

Todos os estados de transição obtidos foram, após as geometrias otimizadas, verificados pela presença de uma única frequência vibracional imaginária associada à coordenada de reação.

### 3.2.2.1 Constante de Velocidade

As constantes de velocidade  $[k(T)]$  foram determinadas com a Eq. 3.39:<sup>96,103</sup>

$$k(T) = \frac{k_B T}{h c^0} \exp(-\Delta^\ddagger G^0 / RT) \quad (3.39)$$

onde  $k_B$  é a constante de Boltzmann,  $T$  é a temperatura,  $h$  é a constante de Planck,  $c^0$  é a concentração,  $\Delta^\ddagger G^0$  é a energia livre de ativação e  $R$  é a constante dos gases.

### 3.3 Dicroísmo Circular

Os espectros de dicroísmo circular teóricos do ibuprofeno foram obtido pela combinação dos espectros das suas possíveis conformações consideradas relevantes. Portanto, inicialmente, realizou-se uma busca conformacional com cada um dos enantiômeros (R e S) para, então, gerar os espectros médios.

#### 3.3.1 Análise Conformacional

A busca conformacional foi realizada para os enantiômeros *R* e *S* do Ibuprofeno utilizando-se o programa de modelagem molecular TINKER.<sup>104</sup> Os mínimos da superfície de energia potencial de cada enantiômero foram encontrados utilizando-se o método de mecânica molecular com o campo de força MM3.

Em seguida, as energias livres de Gibbs (fase gasosa, a 298,15K e 1 atm), conforme descrito na seção 3.2.1, dos mínimos locais e global foram obtidas com o método semi-empírico PM3 utilizando-se o pacote de programas Gaussian09,<sup>71</sup> permitindo, assim, utilizar a distribuição de Boltzmann para determinar a população relativa de cada confômero (Eq. 3.40).

$$p_i = \frac{e^{-\Delta G_i/RT}}{\sum_{i=1}^n e^{-\Delta G_i/RT}} \quad (3.40)$$

onde  $\Delta G_i$  é a energia livre de Gibbs relativa do confômero *i*, *T* é a temperatura, *R* é a constante universal dos gases, *n* é o número de confômeros e  $p_i$  é a população relativa do confômero *i*.

Os confômeros com populações relativas de 5% ou mais, à 298,15K e 1 atm, foram considerados relevante para composição do espectro médio.

As conformações relevantes tiveram então suas geometrias refinadas e suas energias livres de Gibbs determinadas, conforme descrito na seção 3.2.1, com pacote de programas Gaussian09,<sup>71</sup> utilizando o método teórico que apresentou o desempenho com a melhor relação entre exatidão e custo computacional no estudo de validação.

#### 3.3.2 Espectros De Dicroísmo Circular

Os espectros de dicroísmo circular de cada confômero relevante do ibuprofeno foram obtidos com o funcional de troca e correlação CAM-B3LYP<sup>105</sup> no caso do DCE e com o funcional B3LYP<sup>85</sup> no caso do DCV, ambos com o conjunto de funções de base G3LargeXP,<sup>50</sup> à 298,15K, 1 atm.



### 3.3.2.1 Espectros Médios

A composição dos espectros médios de cada um dos enantiômeros do Ibu-profeno foi realizado pela obtenção das forças rotatórias média em cada comprimento de onda em que foram observadas transições. As forças rotatórias médias foram obtidas pela combinação linear das forças rotatórias observadas em cada um dos confôrmers, utilizando as populações de Boltzmann relativas como os coeficientes da combinação, conforme na Eq. 3.41.<sup>25</sup>

$$\bar{R} = \sum_{i=1}^n R_i * p_i = \frac{\sum_{i=1}^n R_i * e^{-\Delta G_i/RT}}{\sum_{i=1}^n e^{-\Delta G_i/RT}} \quad (3.41)$$

onde  $R_i$  é a força rotatória da transição no confôrmere  $i$ ,  $\bar{R}$  é a força rotatória média e os demais símbolos possuem os mesmos significados da Eq. 3.40.

Os espectros teóricos médios obtidos consistem em espectros de linhas pois, negligenciam efeitos que provocam o alargamento das bandas e assim, para que possam ser comparados aos experimentais é necessário a realização de alargamento da bandas e obtenção das absortividades molares ( $\Delta\epsilon$ , Eq. 2.2). Isso foi realizado com a Eq. 3.42, em unidades Sistema Internacional.<sup>106</sup>

$$\Delta\epsilon(\omega) = \frac{32\pi^3 N_A \omega}{3(10^3) \ln(10) (4\pi\epsilon_0) h c^2} \sum_{i=1}^n F(\omega) \bar{R}_i \quad (3.42)$$

onde  $N_A$  é a constante de Avogadro,  $\epsilon_0$  é a permissividade do vácuo,  $h$  é a constante de Planck,  $c$  é a velocidade da luz no vácuo,  $F(\omega)$  é a função escolhida para representar a forma das bandas,  $\omega$  é o número de onda e  $\bar{R}_i$  é a a força rotatória média da transição  $i$ .

A Eq. 3.42 pode ser escrita no sistema de unidades Gaussiano:<sup>107</sup>

$$\Delta\epsilon(\omega) = \frac{32\pi^3 N_A \omega}{3hc(10^3) \ln(10)} \sum_{i=1}^n F(\omega) \bar{R}_i \quad (3.43)$$

onde os símbolos possuem os mesmos significados da Eq. 3.42.

A força rotatória ( $R_{ab}$ , formulação de comprimento) relativa a uma transição de um estado “a” para um estado “b” é definida pela Eq. 3.44.<sup>25,28,106,108</sup>

$$R_{ab} = \text{Im}[d_{ab} \cdot m_{ab}] = \text{Im}[\langle a | \hat{\mu}_e | b \rangle \cdot \langle b | \hat{\mu}_m | a \rangle] \quad (3.44)$$

onde  $d_{ab}$  é o vetor de transição de dipolo elétrico,  $m_{ab}$  é o vetor de transição de dipolo magnético,  $\hat{\mu}_e$  e  $\hat{\mu}_m$  são os operadores de dipolo elétrico e magnético, dados, no sistema de unidades Gaussiano e unidades atômicas, pelas Eq. 3.45 e 3.46.<sup>28</sup>

$$\hat{\mu}_e = \sum_{k=1}^n q_k \hat{r}_k \quad (3.45)$$

$$\hat{\mu}_m = \frac{1}{2c} \sum_{k=1}^n q_k \hat{r}_k \times \hat{p}_k \quad (3.46)$$

onde  $q_k$ ,  $\hat{r}_k$  e  $\hat{p}_k$  são a carga, o operador de posição e o operador de momento da partícula  $k$  do sistema molecular.

Os cálculos de dicroísmo circular são normalmente realizados dentro da aproximação de Born-Oppenheimer. No caso do DCE, os cálculos são realizados para uma conformação específica e nessa aproximação os termos nucleares nas Eqs. 3.45 e 3.46 podem ser desprezados (transições verticais), assim o índice  $k$  refere-se apenas aos elétrons do sistema.<sup>28,109</sup> No entanto, para o DCV, a negligência dos termos, nesse caso, eletrônicos nas Eqs. 3.45 e 3.46 é um tratamento insuficiente, de modo que o índice  $k$  refere-se aos núcleos e elétrons do sistema.<sup>25,28</sup>

Os operadores de dipolo elétrico e magnético presentes na expressão da força rotatória (Eq. 3.44 a 3.46) são dependentes da origem das coordenadas.<sup>30</sup> De modo que em cálculos químicos quânticos usando bases finitas de orbitais atômicos, os valores obtidos para as forças rotatórias podem ser alterados com uma mudança na origem das coordenadas.<sup>25,30</sup>

As maneiras mais comuns para contornar a dependência da origem são:<sup>30</sup>

1. Uso de orbitais atômicos “*gauge-including*” (GIAOs), conhecidos também como orbitais de London;
2. Uso da formulação de velocidade da força rotatória.

Os GIAOs dependem explicitamente da amplitude do campo magnético de modo que é necessário o cálculo de termos adicionais (maior custo computacional).<sup>25</sup> Essas bases eliminam a dependência da origem em métodos DFT/TD-DFT e em outros métodos variacionais.<sup>30</sup> No caso de métodos não variacionais, como o *coupled-cluster*, o uso de GIAOs não gera a independência da origem nem no limite de um conjunto de bases completo.<sup>106</sup>

O uso da formulação de velocidade é mais simples por não introduzir a dependência do campo magnético no conjunto de funções de bases, e é obtida pela substituição do operador de dipolo elétrico por sua formulação de velocidade, considerando que:<sup>25</sup>

$$\langle a|\hat{r}|b\rangle = i\omega_{ab}^{-1}\langle a|\hat{p}|b\rangle \quad (3.47)$$

onde  $\hat{r}$  e  $\hat{p}$  são os operadores de um elétron de posição e momento e  $\omega$  é a frequência da transição.

A Eq. 3.47 é válida para funções de onda eletrônicas, no entanto, há relações similares para funções de onda nucleares.<sup>25</sup> Com conjuntos de bases finitos a Eq. 3.47 não é satisfeita exatamente, porém a independência da origem é mantida.<sup>30</sup>

### Espectros de DCE

Para os espectros de dicroísmo circular eletrônico usualmente se emprega uma função gaussiana para representar a forma das bandas.<sup>25</sup> Por isso, foi utilizada a função gaussiana normalizada<sup>106,110</sup> descrita na Eq. 3.48 para os espectros de DCE.

$$F(\omega) = G(\omega) = \frac{1}{\gamma} \left( \sqrt{\frac{\ln(2)}{\pi}} \right) \exp \left[ -\ln 2 \left[ \frac{(\omega - \omega_i)}{\gamma} \right]^2 \right] \quad (3.48)$$

$$\int_0^\infty G(\omega) d\omega = 1 \quad (3.49)$$

onde  $\gamma$  é a metade da largura da banda a meia altura (“*Half Width at Half Maximum*”, HWHM),  $\omega_i$  é o número de onda associado à transição  $i$  e os demais símbolos possuem os mesmos significados da Eq. 3.40.

Para garantir a independência da origem das coordenadas, foi utilizado a formulação de velocidade da força rotatória.

### Espectros de DCV

Para os espectros de dicroísmo circular vibracional usualmente se emprega uma função lorentziana para representar a forma das bandas.<sup>25</sup> Por isso, foi utilizada a função lorentziana normalizada<sup>106,111</sup> descrita na Eq. 3.50 para os espectros de DCV.

$$F(\omega) = L(\omega) = \frac{1}{\pi} \left[ \frac{\gamma}{(\omega - \omega_i)^2 + \gamma^2} \right] \quad (3.50)$$

$$\int_0^\infty L(\omega) d\omega = 1 \quad (3.51)$$

onde os símbolos possuem os mesmos significados das Eqs. 3.48 e 3.49.

O pacote de programas Gaussian09<sup>71</sup> faz uso de GIAOs no cálculo de forças rotatórias vibracionais,<sup>108,112</sup> portanto essa foi a estratégia adotada para garantir a independência da origem das coordenadas.

# Capítulo 4

## Resultados e Discussão

### 4.1 Validação Computacional dos Métodos Teóricos

#### 4.1.1 Propriedades Termoquímicas

##### 4.1.1.1 Entalpia Padrão de Formação

As entalpias padrões de formação (fase gasosa, 298,15K e 1 bar) das 74 moléculas orgânicas do conjunto de validação (Figs. 3.1 e 3.2) foram calculadas com os 14 diferentes métodos teóricos avaliados nesse estudo.

A comparação entre os valores calculados e experimentais permitiu a determinação dos MSE e RMSD de cada um dos métodos na previsão dessa propriedade, conforme mostrado nas Tabelas 4.1 e 4.2, que apresentam também os tempos médios de processamento (TM).

Tabela 4.1: Desempenho das Teorias *Gaussian-n* na previsão das entalpias padrões de formação (fase gasosa, 298,15K, 1 bar) do conjunto de validação.

Métodos Teóricos	Variáveis		
	MSE( $\Delta_f H^\circ$ ) <sup>a</sup>	RMSD( $\Delta_f H^\circ$ ) <sup>a</sup>	TM( $\Delta_f H^\circ$ ) <sup>b</sup>
G3	-0,406	2,543	412,2
G3MP2	-0,332	2,711	23,0
G3B3	-0,374	2,482	221,4
G3MP2B3	-0,517	2,671	17,8
G4	-0,155	2,463	298,3
G4MP2	-0,107	2,597	62,5

Unidades: <sup>a</sup>kcal/mol; <sup>b</sup>minutos.

Tabela 4.2: Desempenho dos funcionais de troca e correlação na previsão das entalpias padrões de formação (fase gasosa, 298,15K, 1 bar) do conjunto de validação.

Métodos Teóricos	Variáveis		
	$MSE(\Delta_f H^o)^a$	$RMSD(\Delta_f H^o)^a$	$TM(\Delta_f H^o)^b$
B3LYP	6,533	8,553	155,1
B98	4,889	6,816	157,8
BMK	-1,491	4,001	187,1
HSE06	-2,859	7,732	244,6
M06-2X	0,873	3,543	167,2
PBE0	-7,042	10,853	162,0
revTPSS	-0,718	4,060	130,6
SOGGA11	-0,331	9,515	191,7

Unidades: <sup>a</sup>kcal/mol; <sup>b</sup>minutos.

Para facilitar as comparações entre os desempenhos dos métodos teóricos, os dados das Tabelas 4.1 e 4.2 foram agrupados nas Figs. 4.1 e 4.2.

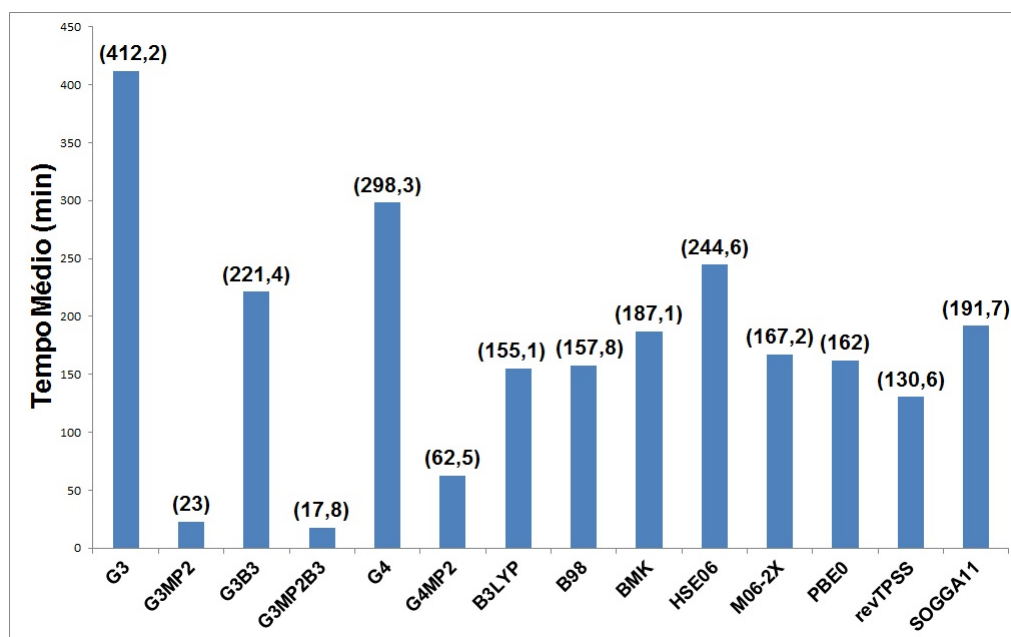


Figura 4.1: TM (min) dos diferentes métodos no cálculo de entalpia padrão de formação do conjunto de validação (74 moléculas).

Os maiores tempos médios foram observados para os métodos G3 e G4, enquanto as variações G3MP2, G3MP2B3 e G4MP2 obtiveram os menores valores.

Os funcionais de troca e correlação apresentaram tempos intermediários, entre os quais o menor foi obtido pelo funcional revTPSS e o maior pelo HSE06.

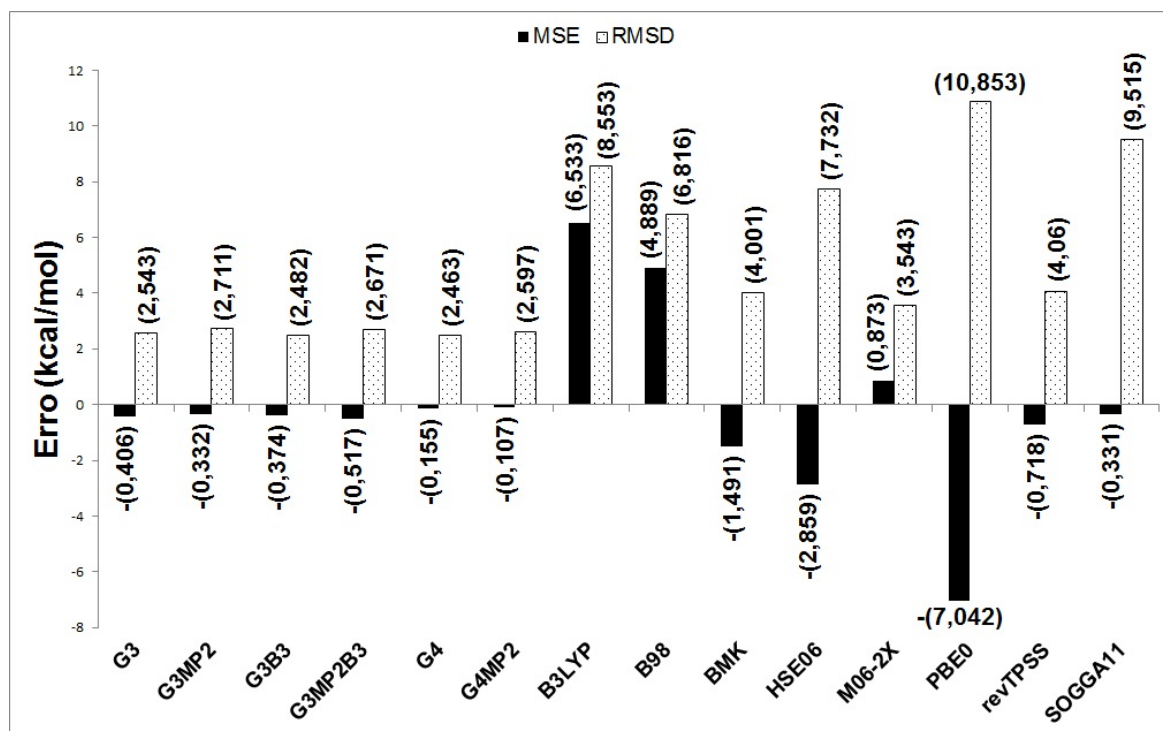


Figura 4.2: MSE (kcal/mol) e RMSD (kcal/mol) dos métodos no cálculo de entalpia padrão de formação do conjunto de validação (74 moléculas).

Os funcionais B3LYP, B98 e M06-2X mostram a tendência de superestimar os valores das entalpias padrões de formação, enquanto nos demais métodos teóricos há a tendência de subestimar os resultados.

Os métodos compostos apresentaram os menores MSE (em módulo), com destaque para os métodos G4 e G4MP2, bem como os menores RMSD, com destaque para os métodos G4 e G3B3. Entre os funcionais de troca e correlção, o menor MSE (em módulo) foi observado para SOGGA11 e o menor RMSD para M06-2X.

#### 4.1.1.2 Energia de Ionização

As energias de ionização (fase gasosa) das 25 moléculas do correspondente subconjunto de validação (Fig. 3.3) foram calculadas com os 14 métodos teóricos.

A comparação entre os valores calculados e experimentais permitiu a determinação dos MSE e RMSD de cada um dos métodos na previsão dessa propriedade, conforme disposto nas tabelas 4.3 e 4.4, que apresentam também os tempos médios de processamento (TM).

Tabela 4.3: Desempenho das Teorias *Gaussian-n* na previsão de energias das ionização (fase gasosa) do respectivo subconjunto de validação.

Métodos Teóricos	Variáveis		
	MSE(EI) <sup>a</sup>	RMSD(EI) <sup>a</sup>	TM(EI) <sup>b</sup>
G3	0,072	0,119	251,2
G3MP2	0,091	0,140	49,0
G3B3	0,051	0,074	150,2
G3MP2B3	0,079	0,109	29,4
G4	0,019	0,058	617,3
G4MP2	0,012	0,065	132,8

Unidades: <sup>a</sup>eV; <sup>b</sup>minutos.

Tabela 4.4: Desempenho dos funcionais de troca e correlação na previsão das energias de ionização (fase gasosa) do respectivo subconjunto de validação.

Métodos Teóricos	Variáveis		
	MSE(EI) <sup>a</sup>	RMSD(EI) <sup>a</sup>	TM(EI) <sup>b</sup>
B3LYP	-0,221	0,243	203,0
B98	-0,276	0,293	216,4
BMK	-0,179	0,195	285,7
HSE06	-0,296	0,313	307,4
M06-2X	-0,056	0,110	263,1
PBE0	-0,290	0,307	201,2
revTPSS	-0,449	0,475	337,6
SOGGA11	-0,351	0,410	228,0

Unidades: <sup>a</sup>eV; <sup>b</sup>minutos.

Para facilitar as comparações entre os desempenhos dos métodos teóricos, os dados das Tabelas 4.3 e 4.4 foram agrupados nas Figs. 4.3 e 4.4.

O maior tempo foi observado para o método G4, enquanto que, novamente, as variantes G3MP2, G3MP2B3 e G4MP2 apresentaram os menores tempos médios.

Para os funcionais de troca e correlação foram observados tempos intermediários novamente, com o menor para B3LYP e o maior para o funcional revTPSS.

Os métodos compostos apresentaram a tendência de superestimar os valores da propriedade enquanto os funcionais tenderam a subestimar os resultados.

Os métodos compostos apresentaram em geral os menores MSE (em módulo) e RMSD, com destaque para G4 e G4MP2. Destaca-se também o funcional M06-2X, com MSE (em módulo) inferior aos métodos G3 e G3MP2 e o quarto menor RMSD.



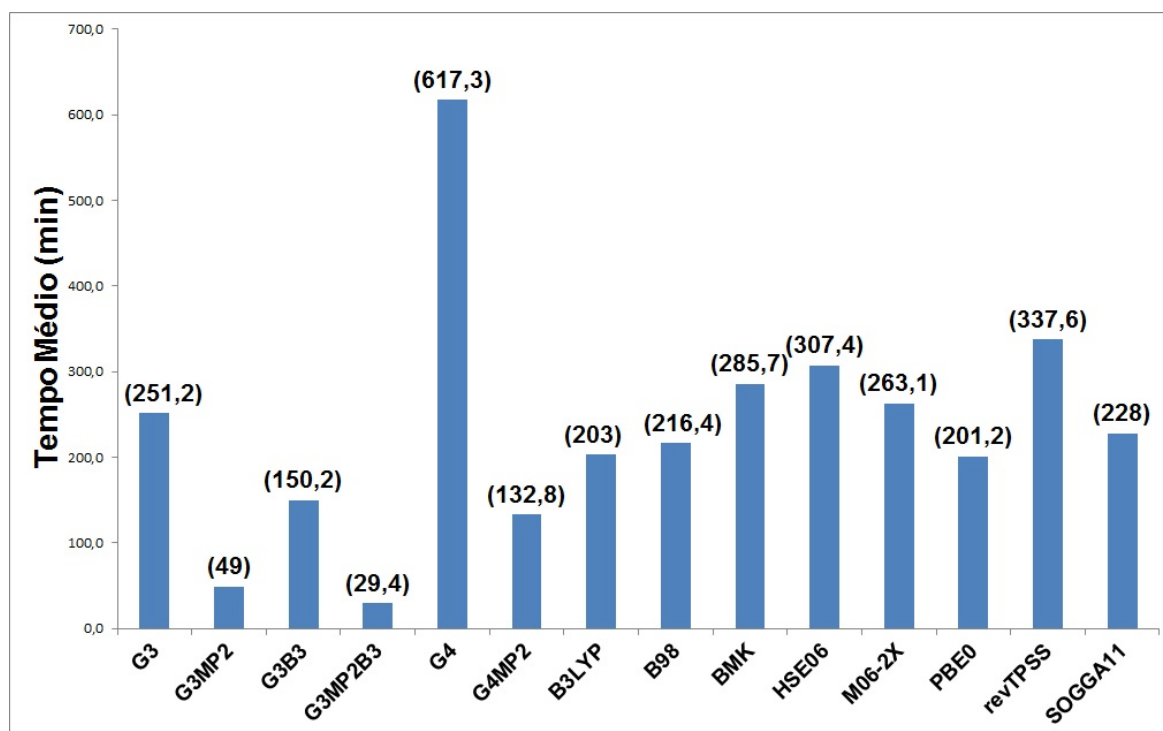


Figura 4.3: TM (min) dos diferentes métodos no cálculo de energia de ionização do correspondente subconjunto de validação (25 moléculas).

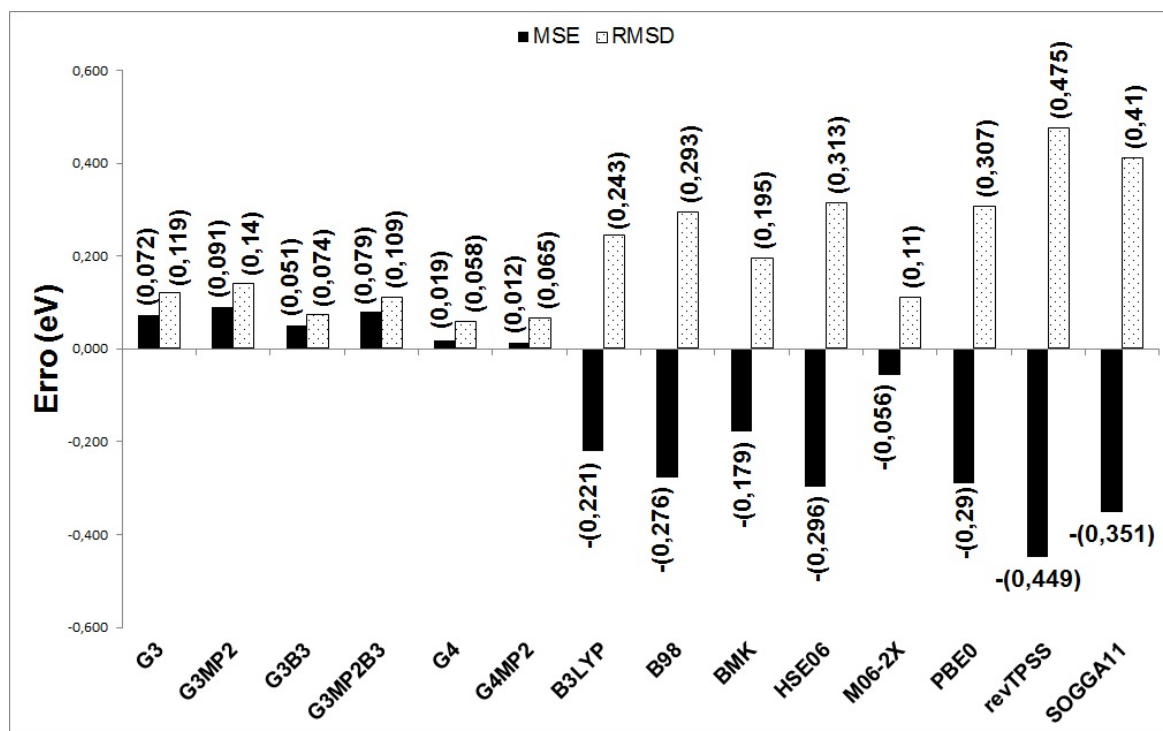


Figura 4.4: MSE (eV) e RMSD (eV) dos diferentes métodos no cálculo de energia de ionização do correspondente subconjunto de validação (25 moléculas).

#### 4.1.1.3 Afinidade Eletrônica

As afinidades eletrônicas (fase gasosa) das 16 das moléculas do correspondente subconjunto de validação (Fig. 3.4) foram calculadas com os 14 métodos teóricos.

A comparação entre os valores calculados e experimentais permitiu a determinação dos MSE e RMSD de cada um dos métodos na previsão dessa propriedade, conforme disposto nas Tabelas 4.5 e 4.6, que apresentam também os tempos médios de processamento (TM).

Tabela 4.5: Desempenho das Teorias *Gaussian-n* na previsão de afinidades eletrônicas (fase gasosa) do respectivo subconjunto de validação.

Métodos Teóricos	Variáveis		
	MSE(AE) <sup>a</sup>	RMSD(AE) <sup>a</sup>	TM(AE) <sup>b</sup>
G3	-0,790	0,995	2076,0
G3MP2	-0,780	0,978	139,6
G3B3	-0,703	0,877	501,8
G3MP2B3	-0,684	0,858	65,2
G4	-0,594	0,800	2795,8
G4MP2	-0,588	0,800	227,3

Unidades: <sup>a</sup>eV; <sup>b</sup>minutos.

Tabela 4.6: Desempenho dos funcionais de troca e correlação na previsão de afinidades eletrônicas (fase gasosa) do respectivo subconjunto de validação.

Métodos Teóricos	Variáveis		
	MSE(AE) <sup>a</sup>	RMSD(AE) <sup>a</sup>	TM(AE) <sup>b</sup>
B3LYP	-0,236	0,390	497,7
B98	-0,342	0,467	529,0
BMK	-0,530	0,669	656,5
HSE06	-0,269	0,407	704,2
M06-2X	-0,440	0,586	658,0
PBE0	-0,286	0,425	528,3
revTPSS	-0,283	0,421	333,7
SOGGA11	-0,043	0,227	3171,1

Unidades: <sup>a</sup>eV; <sup>b</sup>minutos.

Para facilitar as comparações entre os desempenhos dos métodos teóricos, os dados das Tabelas 4.5 a 4.6 foram agrupados nas Figs. 4.5 e 4.6.

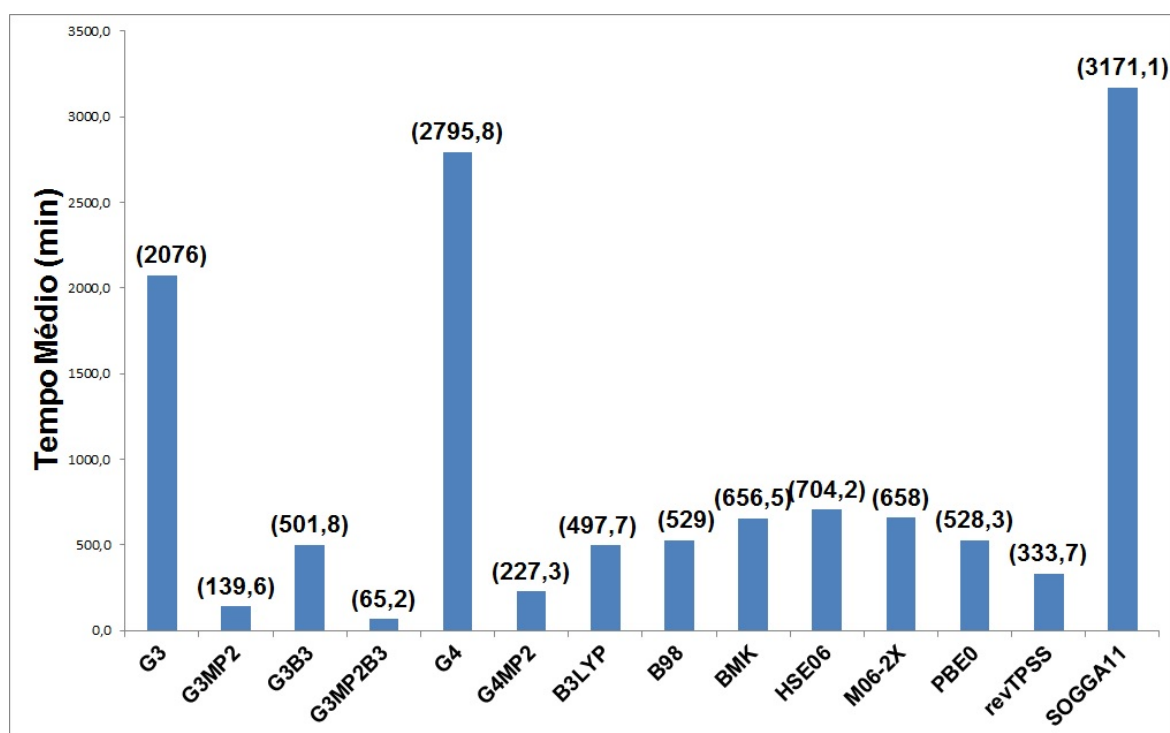


Figura 4.5: TM (min) dos diferentes métodos no cálculo de afinidade eletrônica do correspondente subconjunto de validação (16 moléculas).

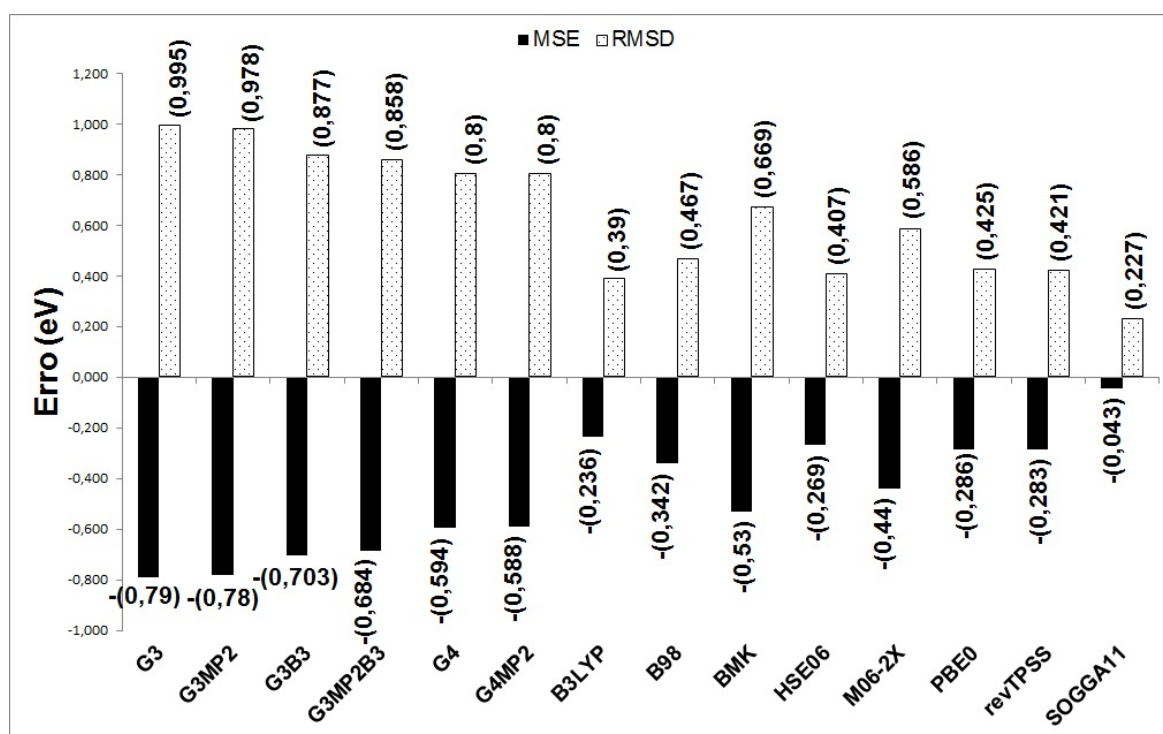


Figura 4.6: MSE (eV) e RMSD (eV) dos diferentes métodos no cálculo de afinidade eletrônica do correspondente subconjunto de validação (16 moléculas).

O maior tempo foi observado para o funcional SOGGA11, seguido pelos métodos compotos G4 e G3. Novamente as variantes G3MP2, G3MP2B3 e G4MP2 apresentaram os menores tempos médios. Para os demais funcionais de troca e correlação e métodos compostos foram observados tempos intermediários.

Todos os métodos apresentaram a tendência de subestimar os resultados.

Os funcionais de troca e correlação apresentaram os menores MSE (em módulo), bem como os menores RMSD, com destaque para o funcional SOGGA11.

O desempenho inferior dos métodos compostos nessa propriedade pode ser resultado de geometrias com qualidade inferior, pois as bases utilizadas na obtenção de geometrias nesses métodos não possuem funções difusas, as quais são importantes no tratamento de ânions, no entanto, mais investigação é necessária para comprovar essa hipótese.

#### 4.1.1.4 Afinidade por Próton

As afinidades por próton (fase gasosa, 298,15K e 1 bar) das 12 moléculas do correspondente subconjunto de validação (Fig. 3.5) foram calculadas com os 14 métodos teóricos avaliados nesse estudo.

A comparação entre os valores calculados e experimentais permitiu a determinação dos MSE e RMSD de cada um dos métodos na previsão dessa propriedade, conforme disposto nas Tabelas 4.7 e 4.8, que apresentam também os tempos médios de processamento (TM).

Tabela 4.7: Desempenho das Teorias *Gaussian-n* na previsão das afinidades por próton (fase gasosa, 298,15K, 1 bar) do respectivo subconjunto de validação.

Métodos Teóricos	Variáveis		
	MSE(AP) <sup>a</sup>	RMSD(AP) <sup>a</sup>	TM(AP) <sup>b</sup>
G3	0,404	2,797	186,4
G3MP2	0,078	2,834	96,4
G3B3	0,162	2,870	228,2
G3MP2B3	-0,203	2,966	38,9
G4	-0,233	2,828	875,2
G4MP2	-0,519	2,947	210,7

Unidades: <sup>a</sup>kcal/mol; <sup>b</sup>minutos.

Tabela 4.8: Desempenho dos funcionais de troca e correlação na previsão das afinidades por próton (fase gasosa, 298,15K, 1 bar) do respectivo subconjunto de validação.

Métodos Teóricos	Variáveis		
	MSE(AP) <sup>a</sup>	RMSD(AP) <sup>a</sup>	TM(AP) <sup>b</sup>
B3LYP	-1,723	2,968	289,2
B98	-0,101	2,460	284,3
BMK	-0,133	2,990	371,1
HSE06	-0,562	2,719	458,6
M062X	-1,716	3,324	353,2
PBE0	-0,322	2,675	290,3
RTPSS	-1,431	3,078	226,9
SOGGA11	-4,389	6,706	615,3

Unidades: <sup>a</sup>kcal/mol; <sup>b</sup>minutos.

Para facilitar as comparações entre os desempenhos dos métodos teóricos, os dados das Tabelas 4.7 e 4.8 foram agrupados nas Figs. 4.7 e 4.8.

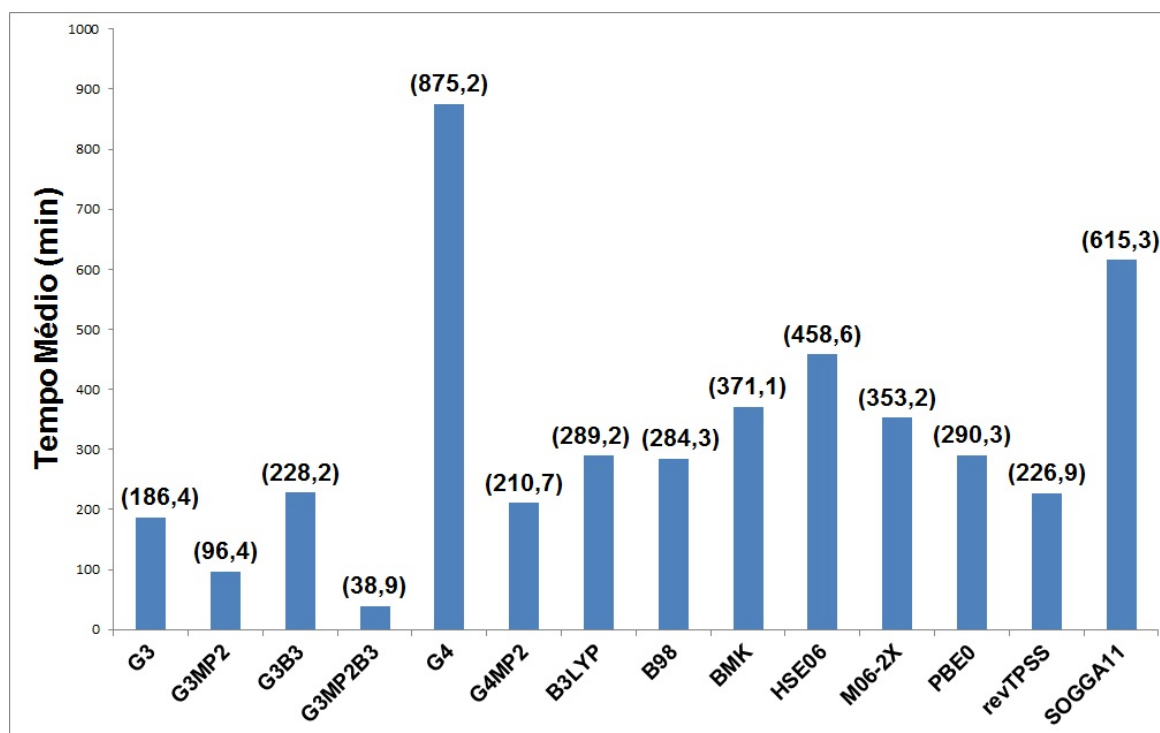


Figura 4.7: TM (min) dos diferentes métodos no cálculo de afinidade por próton do correspondente subconjunto de validação (12 moléculas).

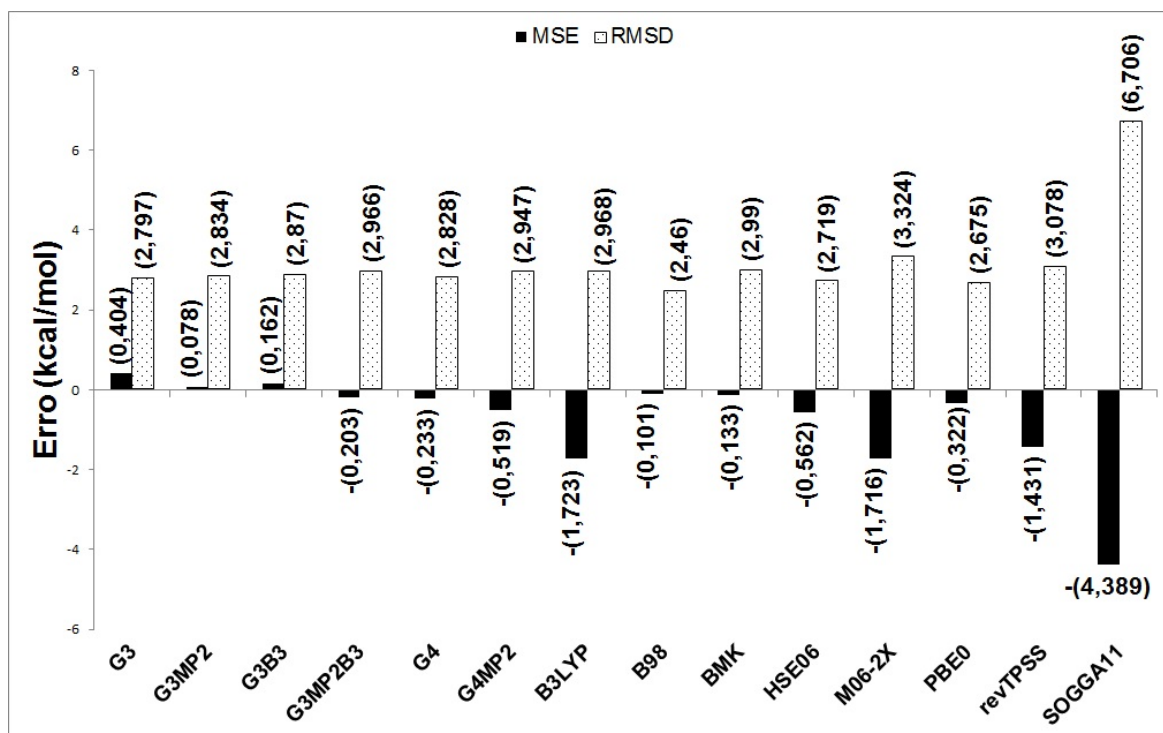


Figura 4.8: MSE (kcal/mol) e RMSD (kcal/mol) dos diferentes métodos no cálculo de afinidade por próton do correspondente subconjunto de validação (12 moléculas).

Os maiores tempos médios foram observados para os método composto G4, seguido do funcional SOGGA11.

As variantes G3MP2 e G3MP2B3 apresentaram os menores tempos médios, enquanto para os demais foram observados tempos intermediários.

Os métodos compostos G3, G3MP2 e G3B3 apresentaram a tendência de superestimar o valores da afinidade por próton, enquanto os demais métodos demonstraram a tendência de subestimar os resultados.

O método composto G3MP2 apresentou o menor MSE (em módulo), seguido por B98, BMK e G3B3. O maior RMSD foi obtido para os funcional SOGGA11, enquanto os demais apresentaram valores próximos entre si.

#### 4.1.2 Desempenho Geral dos Métodos

A Tabela 4.9 apresenta os valores das variáveis gerais, em ordem crescente de valor. Ela sumariza o desempenho dos métodos na previsão das propriedades termoquímicas estudadas.

Tabela 4.9: Valores das variáveis  $MSE_{GERAL}$  (kcal/mol),  $RMSD_{GERAL}$  (kcal/mol) e  $TM_{GERAL}$  (min) para os diferentes métodos avaliados no estudo de validação.

Métodos	Variável $MSE_{GERAL}$	Métodos	Variável $RMSD_{GERAL}$	Métodos	Variável $TM_{GERAL}$
G4MP2	1,874	G4	4,290	G3MP2B3	28,049
G4	1,924	G4MP2	4,411	G3MP2	49,743
M06-2X	2,203	M06-2X	4,580	G4MP2	111,104
SOGGA11	2,326	G3B3	4,601	revTPSS	206,035
G3B3	2,507	G3MP2B3	4,824	B3LYP	220,362
G3MP2B3	2,666	G3	5,177	PBE0	227,987
G3MP2	2,880	G3MP2	5,324	B98	228,054
G3	2,897	BMK	5,443	G3B3	243,353
BMK	3,234	revTPSS	6,036	M06-2X	265,486
revTPSS	3,414	B98	6,891	BMK	283,032
HSE06	3,844	HSE06	7,366	HSE06	335,085
B98	5,105	B3LYP	7,500	G3	568,784
B3LYP	5,658	SOGGA11	8,699	SOGGA11	614,228
PBE0	6,281	PBE0	9,205	G4	730,251

A Tabela 4.9 apresenta casos interessantes como o G4, que obteve um excelente desempenho no quesito exatidão, com o segundo melhor  $MSE_{GERAL}$  e o melhor  $RMSD_{GERAL}$ , porém com o maior custo computacional observado. Esse comportamento pode ser explicado com base na estrutura da Teoria G4, que inclui métodos de alto custo computacional, como MP4 e CCSD(T), e uso de bases extensas, como aug-cc-pVQZ, aug-cc-pV5Z e G3LargeXP, gerando um tratamento mais refinado da estrutura eletrônica ao mesmo tempo que eleva o custo computacional.

Os métodos G3MP2B3 e G3MP2 apresentaram baixos custos computacionais, no entanto, com valores de erros intermediários assim como o G3, que, porém, obteve um custo computacional alto. Essa diferença nos custos computacionais se deve ao fato de os métodos G3MP2B3 e G3MP2 substituírem os cálculos MP4 encontrados no método G3, por cálculos MP2, reduzindo o custo computacional. Os resultados de  $MSE_{GERAL}$  e  $RMSD_{GERAL}$  dos métodos G3 e G3MP2 foram muito próximos, indicando que a retirada dos cálculos MP4 foi vantajosa. O método G3MP2B3 apresentou resultados superiores de  $MSE_{GERAL}$  e  $RMSD_{GERAL}$  em relação aos outros dois e isso pode ser atribuído ao uso de geometrias e frequências vibracionais no nível B3LYP.

O caso do funcional SOGGA11 ilustra a importância da consideração do desvio quadrático médio (RMSD) além do erro médio (MSE). Esse método obteve o quarto melhor  $MSE_{GERAL}$ , indicando a princípio ser um método com boa exatidão, no entanto, julgando-se apenas pelo  $RMSD_{GERAL}$ , ele se mostra um método com baixo

desempenho no quesito erro. Um baixo MSE juntamente com um alto RMSD é um forte indício da ocorrência de cancelamento de erros, já que os resíduos  $[X_i(\text{teórico}) - X_i(\text{experimental})]$ , são elevados ao quadrado no RMSD (Eq. 3.9), fazendo com que os erros sejam sempre somados.

Para o funcional M06-2X obteve-se um bom desempenho (exatidão e custo computacional), com os terceiros melhores  $MSE_{GERAL}$  e  $RMSD_{GERAL}$  a um custo computacional intermediário.

O funcional HSE06 foi o método mais consistente, obtendo a mesma posição nas três variáveis gerais, embora não sendo colocações de destaque.

O método G4MP2 apresentou um desempenho equilibrado, com o melhor  $MSE_{GERAL}$ , segundo  $RMSD_{GERAL}$  e o terceiro  $TM_{GERAL}$ . Sua exatidão nos resultados (MSE e RMSD) foi similar à do método G4, isso se deve ao fato do G4MP2 usar uma estrutura similar ao G4, porém com a substituição das teorias de perturbação de Møller-Plesset de quarta ordem por segunda ordem, reduzindo o custo computacional. Esses resultados demonstram que para o universo considerado (conjunto de validação) a redução de ordem na teoria de perturbação não é tão significativa.

O escalonamento das variáveis gerias tornou-as adimensionais, permitindo, assim, uma avaliação quantitativa simétrica simultânea das três. A Tabela 4.10 apresenta os valores das variáveis escalonadas, em ordem crescente de valor, para os diferentes métodos avaliados no estudo de validação.

Tabela 4.10: Valores das variáveis  $MSE_{SCALED}$ ,  $RMSD_{SCALED}$  e  $TM_{SCALED}$  para os diferentes métodos avaliados no estudo de validação.

Métodos	Variável $MSE_{SCALED}$	Métodos	Variável $RMSD_{SCALED}$	Métodos	Variável $TM_{SCALED}$
G4MP2	1,340	G4	2,626	G3MP2B3	0,135
G4	1,376	G4MP2	2,700	G3MP2	0,240
M062X	1,575	M062X	2,803	G4MP2	0,536
SOGGA11	1,663	G3B3	2,816	RTPSS	0,993
G3B3	1,792	G3MP2B3	2,953	B3LYP	1,062
G3MP2B3	1,906	G3	3,169	PBE0	1,099
G3MP2	2,059	G3MP2	3,259	B98	1,100
G3	2,071	BMK	3,331	G3B3	1,173
BMK	2,312	RTPSS	3,694	M062X	1,280
RTPSS	2,441	B98	4,218	BMK	1,365
HSE06	2,748	HSE06	4,508	HSE06	1,616
B98	3,649	B3LYP	4,590	G3	2,742
B3LYP	4,045	SOGGA11	5,324	SOGGA11	2,961
PBE0	4,490	PBE0	5,634	G4	3,521

Como no escalonamento as variáveis foram divididas por um fator constante



(Eqs. 3.14-3.16), as ordens dos métodos não sofreram alterações. A Fig. 4.9 mostra o gráfico tridimensional dos dados da Tabela 4.10.

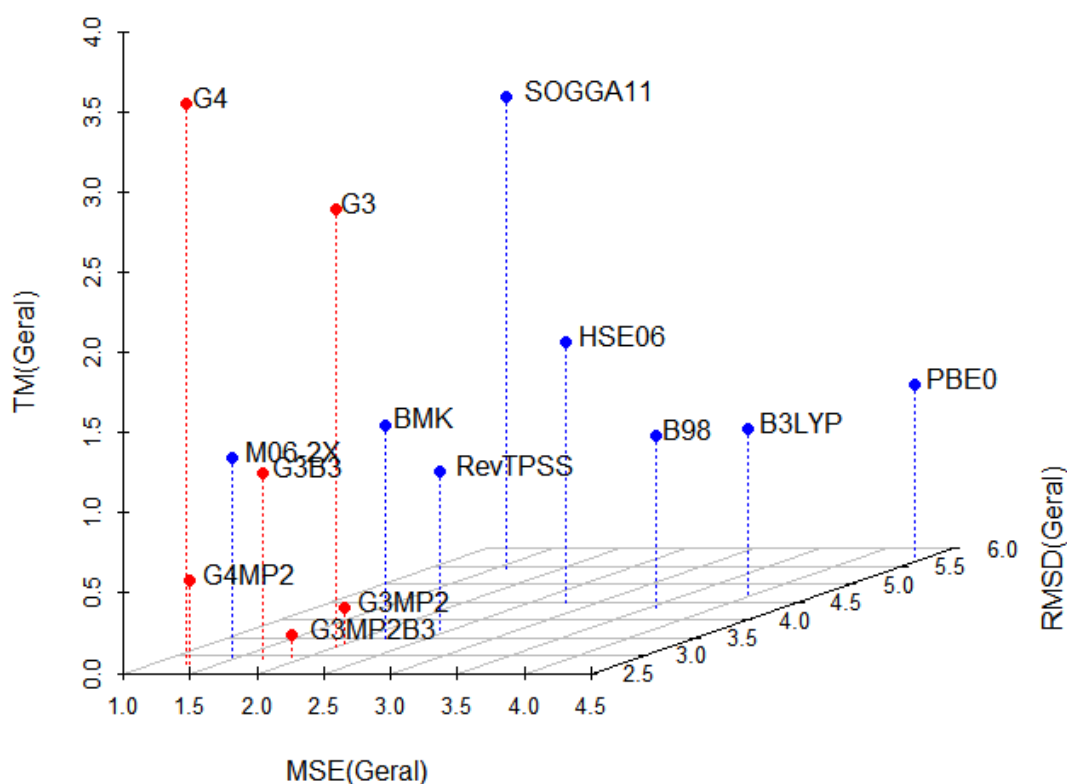


Figura 4.9: Representação gráfica do desempenho dos métodos no espaço cartesiano ( $MSE_{SCALED}$ ,  $RMSD_{SCALED}$ ,  $TM_{SCALED}$ ).

Um ponto na origem de um espaço cartesiano é aquele com coordenadas (0,0,0), ou do ponto de vista desse estudo, é o método perfeito, com exatidão absoluta ( $MSE_{SCALED}$  e  $RMSD_{SCALED} = 0$ ) e sem custo computacional ( $TM_{SCALED} = 0$ ).

A transformação das coordenadas cartesianas em coordenadas esféricas, gerou uma variável que indica a distância do ponto à origem do sistema de coordenadas,  $r$ , que foi então utilizada como único índice de desempenho dos métodos teóricos.

A Tabela 4.11 expõe os valores da coordenada esférica  $r$ , em ordem crescente de valor, para os diferentes métodos avaliados no estudo de validação

Tabela 4.11: Valores da coordenada  $r$  para os métodos do estudo de validação.

Métodos	$r$ (distância da origem)	Métodos	$r$ (distância da origem)
G4MP2	3,061	G4	4,602
M06-2X	3,461	G3	4,674
G3MP2B3	3,517	HSE06	5,521
G3B3	3,538	B98	5,684
G3MP2	3,862	B3LYP	6,210
BMK	4,278	SOGGA11	6,315
revTPSS	4,538	PBE0	7,288

A Fig. 4.10 apresenta a representação da coordenada esférica  $r$  para os métodos que obtiveram os melhores desempenhos.

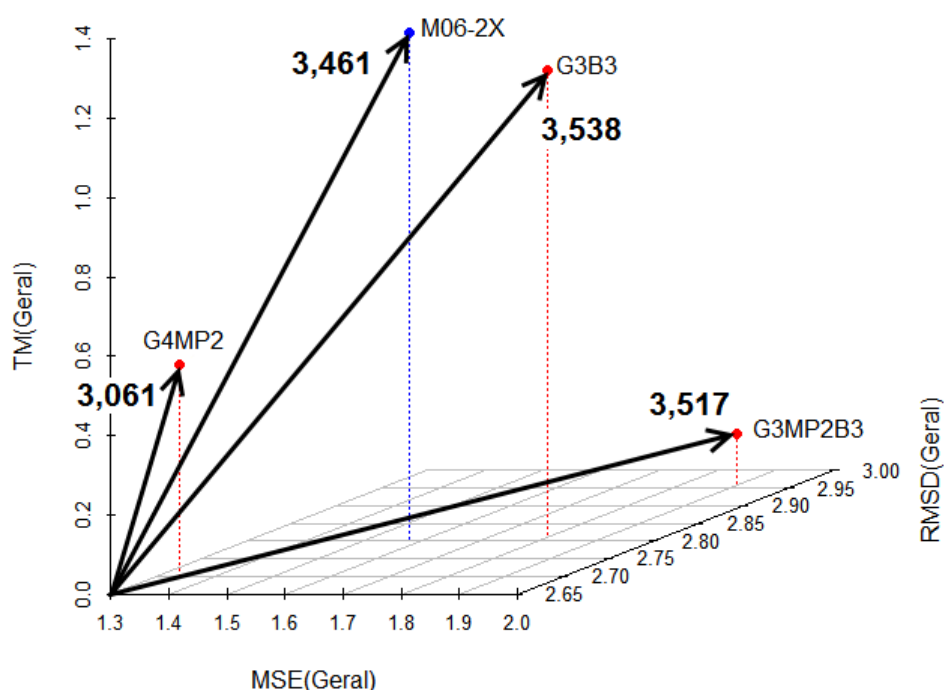


Figura 4.10: Representação do componente  $r$  para os métodos com melhores desempenhos.

A Tabela 4.11 e a Fig. 4.10 permitem concluir que o método G4MP2 apresenta a maior eficiência entre exatidão e custo computacional, sendo então o método com o melhor desempenho no estudo de validação computacional.

#### 4.1.2.1 Análise das Coordenadas $\theta$ e $\phi$

A análise das coordenadas  $\theta$  e  $\phi$  possibilita evidenciar características dos desempenho dos métodos, provendo assim, uma ferramenta para diferenciar métodos com relações exatidão/custo computacional (estabelecida pela coordenada  $r$  na

Eq. 3.17) similares, gerando informações adicionais para a classificação dos desempenhos de métodos. Para as análise foram utilizadas as formulações das Eqs. 3.18 e 3.19 que envolvem a função trigonométrica arco tangente.

Como as variáveis  $MSE_{SCALED}$ ,  $RMSD_{SCALED}$  e  $TM_{SCALED}$  apresentam apenas valores positivos (Eq. 3.8 a 3.16), as coordenadas  $\theta$  e  $\phi$  assumem valores de  $0^\circ$  a  $90^\circ$ , região em que o **valor de um ângulo é diretamente proporcional ao valor de sua respectiva tangente**, a qual varia de 0 a  $+\infty$  nesse intervalo.

Na Tabela 4.12 foram apresentados os valores da coordenada  $\theta$  juntamente com os de  $r$ ,  $MSE_{SCALED}$ ,  $RMSD_{SCALED}$  e  $TM_{SCALED}$  para os métodos avaliados.

Tabela 4.12: Valores das coordenadas  $r$ ,  $\theta$  e das variáveis  $MSE_{SCALED}$ ,  $RMSD_{SCALED}$  e  $TM_{SCALED}$  para os diferentes métodos avaliados.

Método	$r$	$\theta$	$MSE_{SCALED}$	$RMSD_{SCALED}$	$TM_{SCALED}$
G4MP2	3,061	79,92°	1,340	2,700	0,536
M06-2X	3,461	68,29°	1,575	2,803	1,280
<b>G3MP2B3</b>	<b>3,517</b>	<b>87,80°</b>	<b>1,906</b>	<b>2,953</b>	<b>0,135</b>
<b>G3B3</b>	<b>3,538</b>	<b>70,63°</b>	<b>1,792</b>	<b>2,816</b>	<b>1,173</b>
G3MP2	3,862	86,44°	2,059	3,259	0,240
BMK	4,278	71,40°	2,312	3,331	1,365
revTPSS	4,538	77,35°	2,441	3,694	0,993
<b>G4</b>	<b>4,602</b>	<b>40,09°</b>	<b>1,376</b>	<b>2,626</b>	<b>3,521</b>
<b>G3</b>	<b>4,674</b>	<b>54,08°</b>	<b>2,071</b>	<b>3,169</b>	<b>2,742</b>
HSE06	5,521	72,99°	2,748	4,508	1,616
B98	5,684	78,85°	3,649	4,218	1,100
<b>B3LYP</b>	<b>6,210</b>	<b>80,15°</b>	<b>4,045</b>	<b>4,590</b>	<b>1,062</b>
<b>SOGGA11</b>	<b>6,315</b>	<b>62,03°</b>	<b>1,663</b>	<b>5,324</b>	<b>2,961</b>
PBE0	7,288	81,32°	4,490	5,634	1,099

Métodos com valores da coordenada  $r$  similares podem ser diferenciados pela análise da coordenada  $\theta$  com base nas considerações feitas anteriormente e das seguintes relações entre a coordenada  $\theta$  e as variáveis escalonadas (Eq. 3.18):

$$\theta \propto \frac{1}{TM_{SCALED}} \quad (4.1)$$

$$\theta \propto \sqrt{(MSE_{SCALED})^2 + (RMSD_{SCALED})^2} \quad (4.2)$$

Os métodos G3MP2B3 e G3B3 apresentaram  $r$  próximos, porém se diferenciam nos valores de  $\theta$ , indicando que os valores similares foram obtidos com características de desempenho distintas. O valor da coordenada para o método G3MP2B3 foi cerca de  $17^\circ$  superior em relação ao do G3B3, isso revela que o valor de  $r$  para G3MP2B3 foi obtido por uma “estratégia” com erros maiores no entanto a um custo

computacional menor em comparação com o outro método. Essa é exatamente a estratégia proposta pelos autores dos métodos G3B3 e G3MP2B3.<sup>75</sup>

Os métodos G4 e G3 também apresentaram  $r$  semelhantes com valores de  $\theta$  distintos. O método G3 obteve, em relação ao G4, erros maiores a um custo computacional menor, gerando assim o valor superior de  $\theta$ .

O perfil do desempenho dos métodos B3LYP e SOGGA11 também foram distintos apesar do valores próximos de  $r$ , com o B3LYP, no geral, apresentando erros maiores com, no entanto, um custo computacional menor.

Na Tabela 4.13 foram apresentados os valores da coordenada  $\phi$  juntamente com os de  $r$ ,  $MSE_{SCALED}$  e  $RMSD_{SCALED}$  para os métodos avaliados.

Tabela 4.13: Valores da coordenada  $\phi$ ,  $r$  e das variáveis  $MSE_{SCALED}$  e  $RMSD_{SCALED}$  para os diferentes métodos avaliados no estudo de validação.

Método	$\phi$	$r$	$MSE_{SCALED}$	$RMSD_{SCALED}$
B3LYP	48,61	6,210	4,045	4,590
B98	49,13	5,684	3,649	4,218
PBE0	51,45	7,288	4,490	5,634
BMK	55,24	4,278	2,312	3,331
revTPSS	56,55	4,538	2,441	3,694
G3	56,83	4,674	2,071	3,169
G3MP2B3	57,16	3,517	1,906	2,953
G3B3	57,53	3,538	1,792	2,816
G3MP2	57,72	3,862	2,059	3,259
HSE06	58,63	5,521	2,748	4,508
M06-2X	60,67	3,461	1,575	2,803
G4	62,35	4,602	1,376	2,626
G4MP2	63,61	3,061	1,340	2,700
SOGGA11	72,66	6,315	1,663	5,324

As seguintes relações entre a coordenada  $\phi$  e as variáveis escalonadas podem ser observadas (Eq. 3.19):

$$\phi \propto \frac{1}{MSE_{SCALED}} \quad (4.3)$$

$$\phi \propto RMSD_{SCALED} \quad (4.4)$$

A coordenada  $\phi$  pode ser usada como um indício de ocorrência de cancelamento de erros, pois quando  $RMSD_{SCALED} \gg MSE_{SCALED}$ , o método apresenta um valor grande de  $\phi$ , como foi o caso do método SOGGA11, o qual apresentou um valor de  $\phi$  consideravelmente superior aos demais.

## 4.2 Perfis Energéticos das Rotas Sintéticas BOOTS e BHC do Ibuprofeno

O método G4MP2 obteve, dentre os métodos avaliados, a melhor relação entre exatidão e custo computacional no cálculo de diferentes energias de um conjunto de moléculas com características eletrônicas e estruturais similares às encontradas nas rotas de síntese BOOTS e BHC do anti-inflamatório ibuprofeno (*R* e *S*). Por esse motivo, esse foi o método teórico utilizado na obtenção dos perfis energéticos e estudo dos mecanismos de reação dessas rotas.

A Fig. 1.2 mostra as rotas BOOTS e BHC e os respectivos compostos envolvidos. Os perfis energéticos das rotas sintéticas foram obtidos em termos das variações da energia livre de Gibbs (fase gasosa, 298,15K e 1 atm).

### 4.2.1 Rota *Boots Pure Drug Company*

#### 4.2.1.1 Etapa 1 - Acilação de Friedel-Crafts

A etapa 1 consiste em uma acilação de Friedel-Crafts (Fig. 4.11):

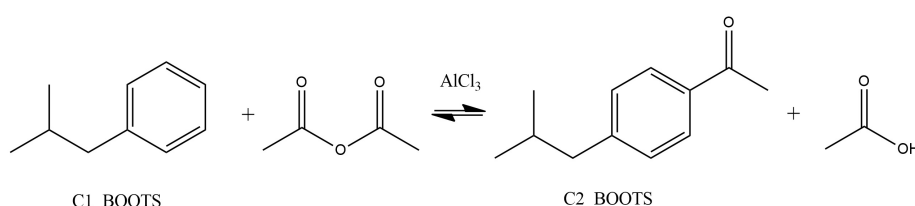


Figura 4.11: Etapa 1 da síntese do ibuprofeno pela rota BOOTS.

O reagente C1\_BOOTS (2-metilpropil-benzeno) e o produto C2\_BOOTS (1-(4-isobutilfenil)-etanona) não apresentam quiralidade, de modo que essa etapa é comum à síntese do *R* e *S* ibuprofeno. Nessa etapa há a participação do intermediário  $C_{12}H_{17}O^+$  e a Fig. 4.12 apresenta as reações em que ocorre a sua geração e consumo.

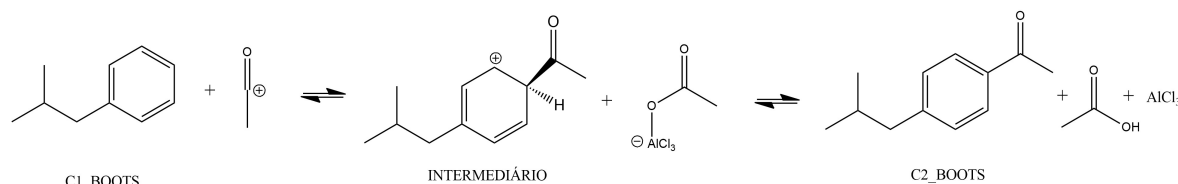


Figura 4.12: Participação do intermediário  $C_{12}H_{17}O^+$  na rota sintética BOOTS.

O perfil energético da geração e consumo do intermediário  $C_{12}H_{17}O^+$  foi apresentado na Fig. 4.13, com uma variação da energia livre de Gibbs de -3,76 kcal/mol e -88,61 kcal/mol, respectivamente.

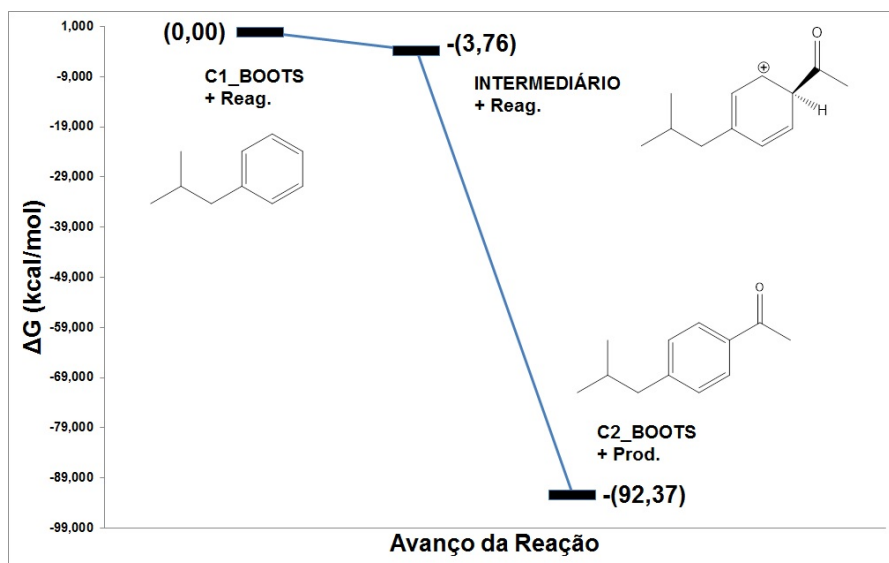


Figura 4.13: Perfil energético da participação do intermediário  $C_{12}H_{17}O^+$  (rota BOOTS).

O perfil energético geral da etapa 1 da rota BOOTS foi apresentado na Fig. 4.14, com uma variação da energia livre de Gibbs de -4,78 kcal/mol.

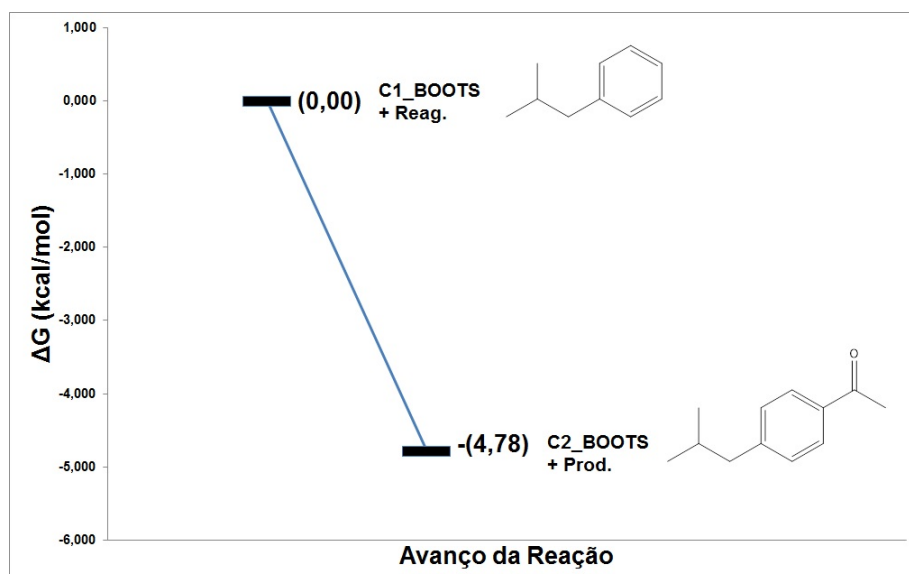


Figura 4.14: Perfil energético da etapa 1 da síntese do Ibuprofeno pela rota BOOTS.

#### 4.2.1.2 Etapa 2 - Condensação de Darzens

A etapa 2 consiste em uma condensação de Darzens (condensação de aldol seguido de uma reação  $S_N2$  intramolecular) conforme exposto na Fig. 4.15.

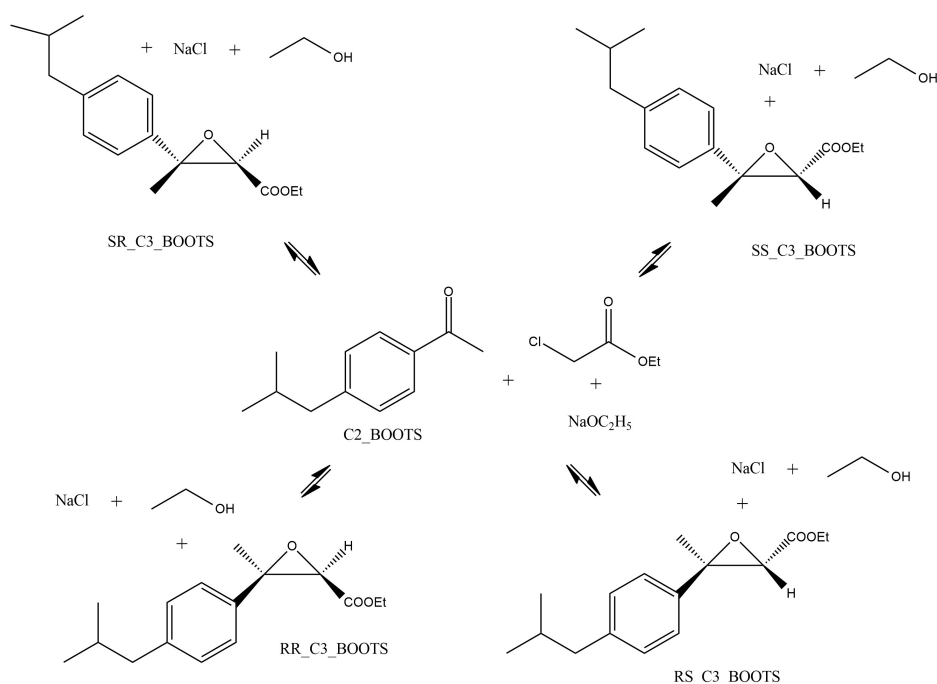


Figura 4.15: Etapa 2 da síntese do Ibuprofeno pela rota BOOTS.

A Fig. 4.15 mostra 4 diferentes produtos, isso se deve a formação de dois centros quirais nessa etapa com a formação do produto C3\_BOOTS (3-(4-isobutilfenil)-3-metiloxirano-2-carboxilato de etila), gerando assim as possibilidades *RR* e *SS*, ambos *cis* em relação à posição dos substituintes no anel do epóxido (*cis*\_C3\_BOOTS), bem como *RS* e *SR*, ambos *trans* (*trans*\_C3\_BOOTS).

O perfil energético da etapa 2 da rota BOOTS foi apresentado nas Figs. 4.16 e 4.17, para os produtos *cis* e *trans*, com uma variação da energia livre de Gibbs de -15,71 kcal/mol e -15,75 kcal/mol, respectivamente.

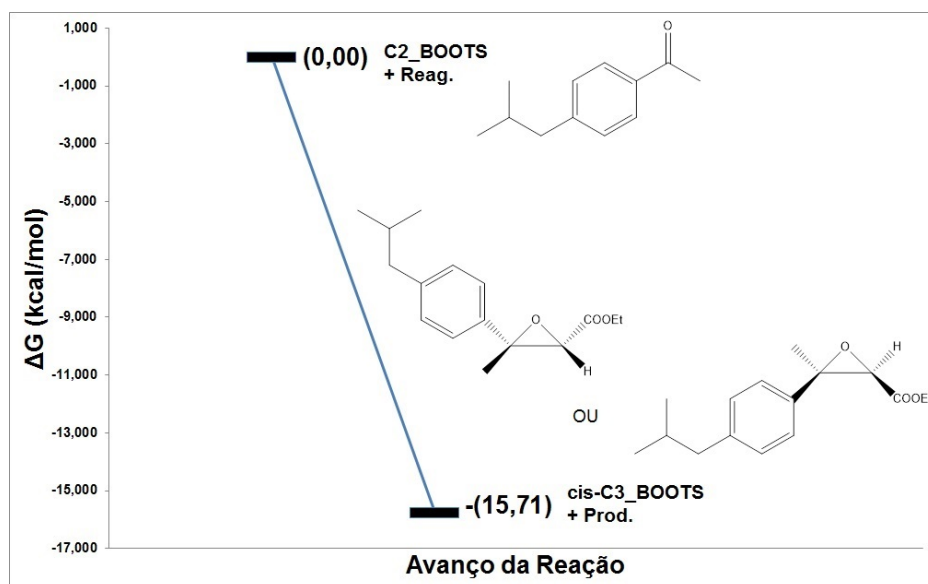


Figura 4.16: Perfil energético da etapa 2 (*cis*) da síntese do Ibuprofeno (BOOTS).

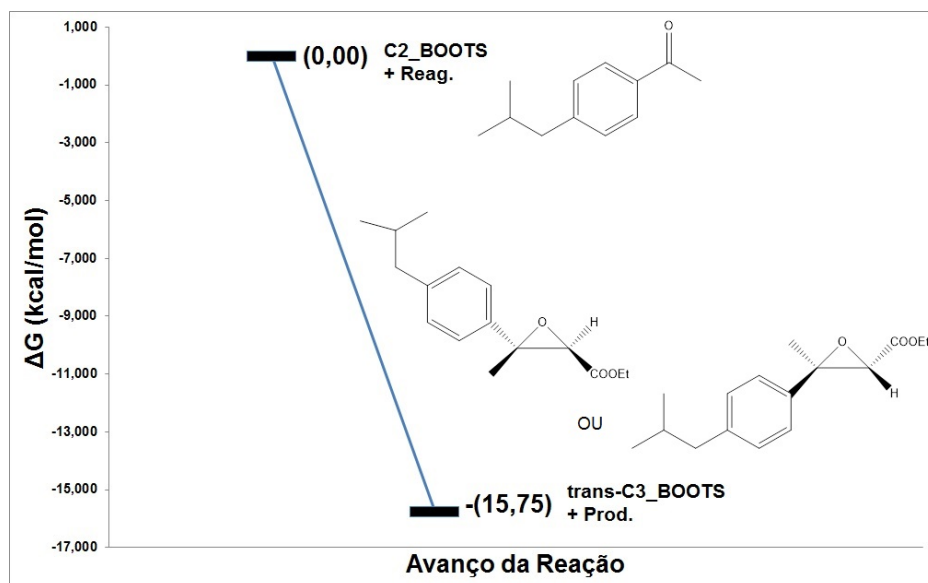


Figura 4.17: Perfil energético da etapa 2 (*trans*) da síntese do Ibuprofeno (BOOTS).

#### 4.2.1.3 Etapa 3 - Rearranjo de Ácido Glicídico

A etapa 3 consiste em um rearranjo de ácido glicídico, gerando o composto C4\_BOOTS (2-(4-isobutilfenil)propanal). Os 4 produtos da etapa 2 geram duas possibilidades de reação, uma para RR e RS\_C3\_BOOTS (Fig. 4.18) e outra para SS e SR\_C3\_BOOTS (Fig. 4.19), de modo que, a partir dessa etapa as rotas de síntese dos enantiômeros *R* e *S* se separam com formação de compostos diferentes.

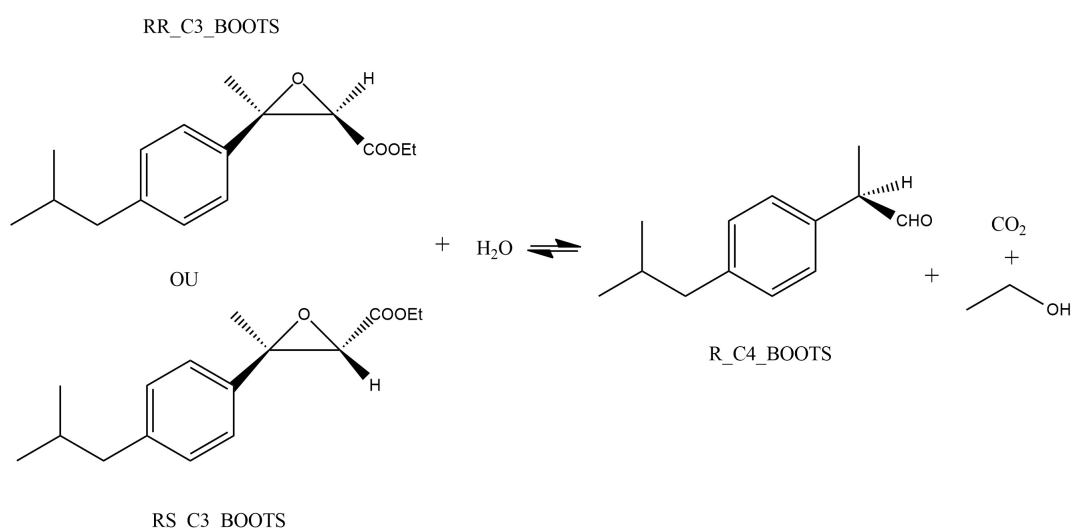


Figura 4.18: Etapa 3 da síntese do R-ibuprofeno pela rota BOOTS.



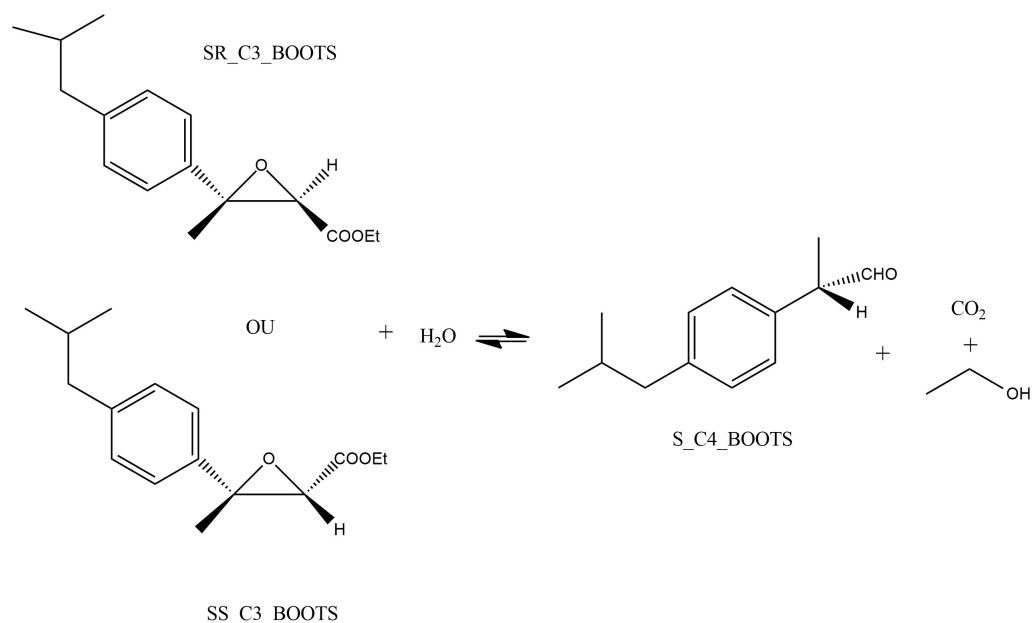


Figura 4.19: Etapa 3 da síntese do S-ibuprofeno pela rota BOOTS.

O perfil energético da etapa 3 da rota BOOTS foi apresentado nas Figs. 4.20 e 4.21, para os reagentes *cis* e *trans*, com uma variação da energia livre de Gibbs de -33,38 kcal/mol e -33,34 kcal/mol, respectivamente. As Figs. 4.20 e 4.21 foram ilustradas com os casos do enantiômero R, mas são válidas para ambos os enantiômeros.

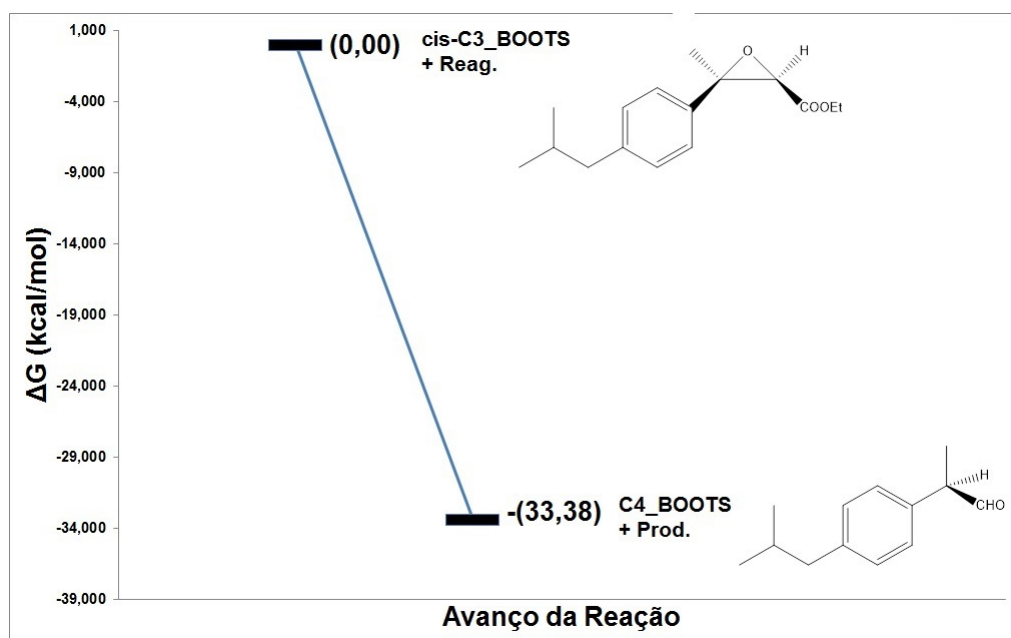


Figura 4.20: Perfil energético da etapa 3 (*cis*) da síntese do Ibuprofeno (BOOTS).

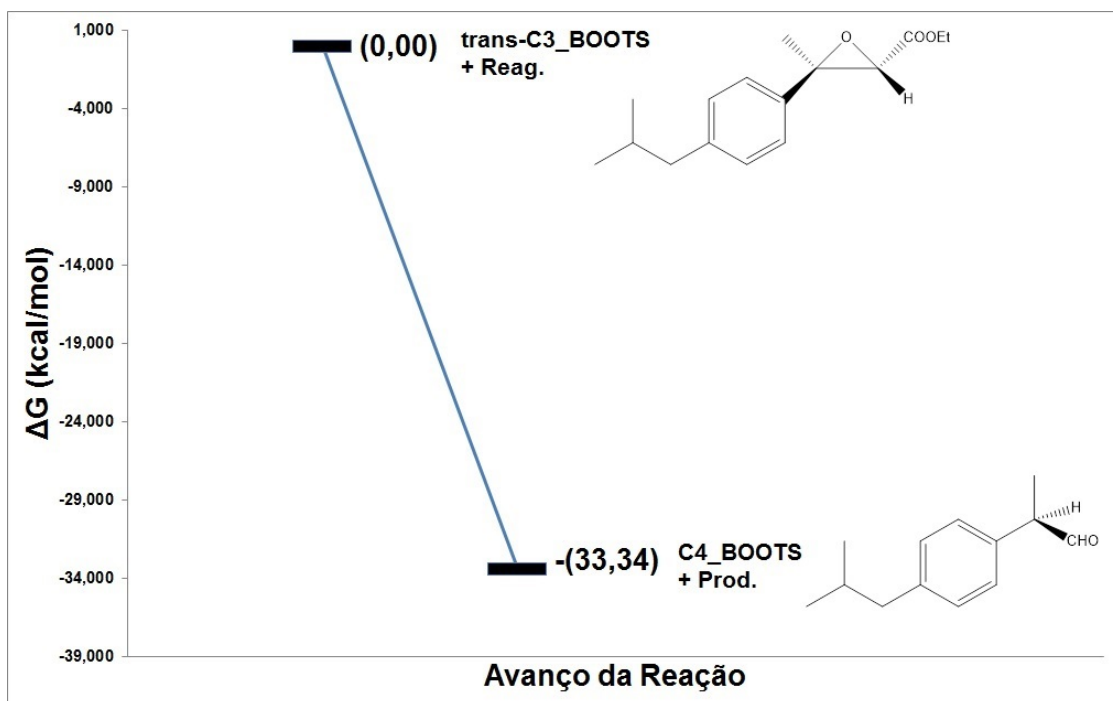


Figura 4.21: Perfil energético da etapa 3 (*trans*) da síntese do Ibuprofeno (BOOTS).

#### 4.2.1.4 Etapa 4 - Adição Nucleofílica

A etapa 4 consiste em uma adição nucleofílica de hidroxilamina (Fig. 4.22) aos compostos R\_C4\_BOOTS e S\_C4\_BOOTS, gerando os enantiômeros *R* e *S* do composto C5\_BOOTS (2-(4-isobutilfenil)propanal oxima).

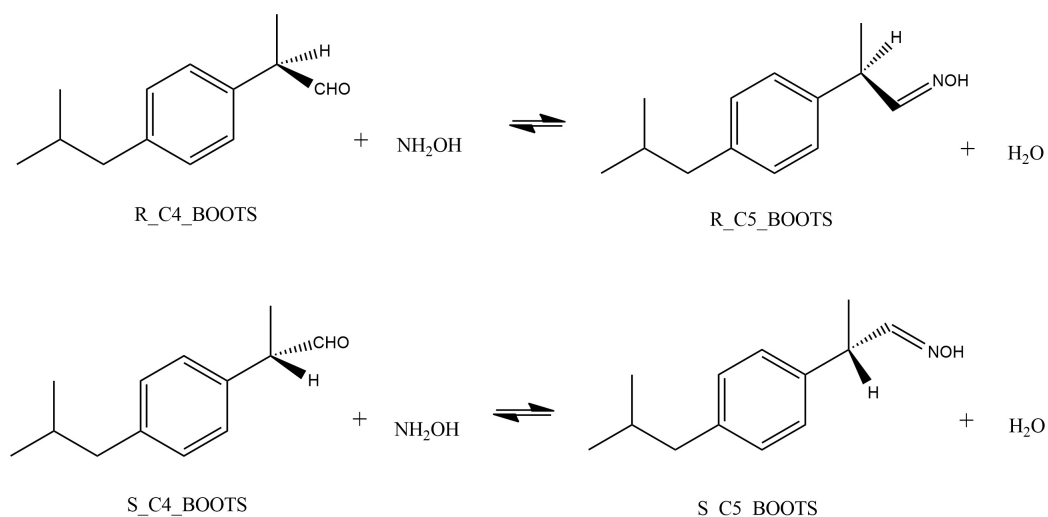


Figura 4.22: Etapas 4 da síntese do R- e S-ibuprofeno pela rota BOOTS.

O perfil energético da etapa 4 da rota BOOTS foi apresentado na Fig. 4.23, com uma variação da energia livre de Gibbs de -10,29 kcal/mol. A Fig. 4.23 foi ilustrada com o casos do enantiômero *R*, mas é válida para ambos os enantiômeros.

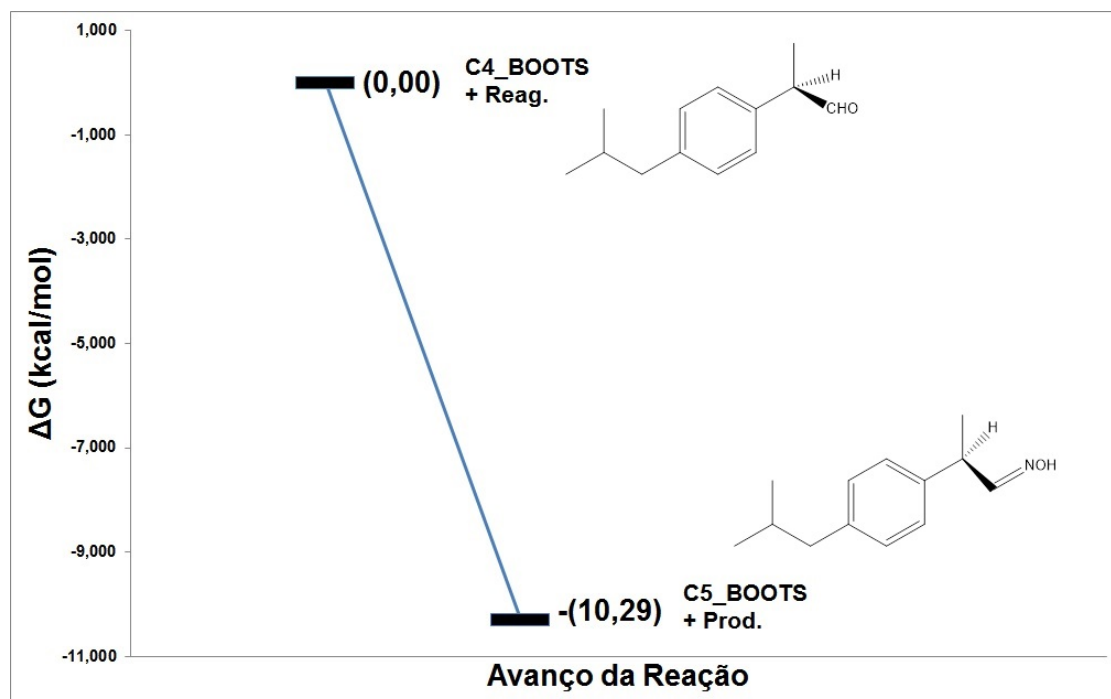


Figura 4.23: Perfil energético da etapa 4 da síntese do Ibuprofeno pela rota BOOTS.

#### 4.2.1.5 Etapa 5 - Desidratação

A etapa 5 consiste na desidratação da oxima C5\_BOOTS (Fig. 4.24), gerando os enantiômeros *R* e *S* do C6\_BOOTS (2-(4-isobutilfenil)-propanonitrila).

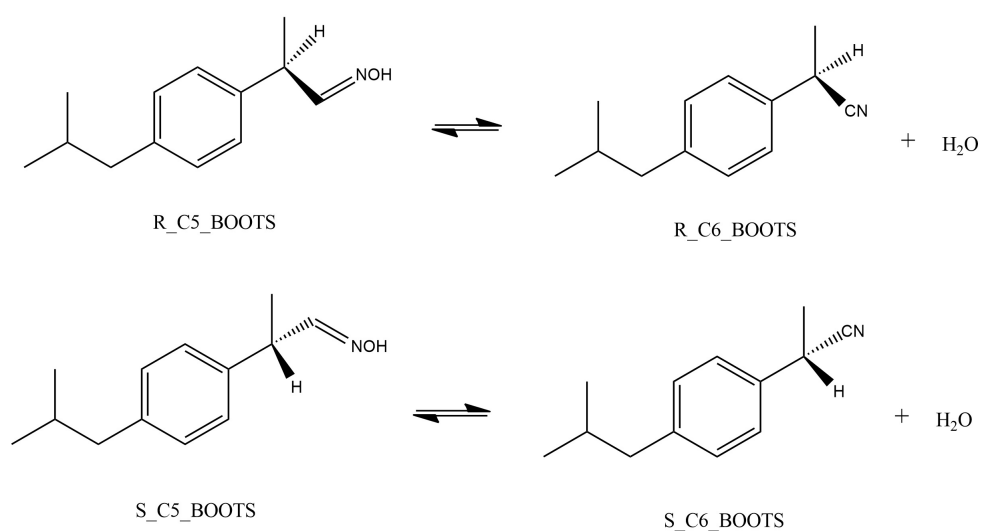


Figura 4.24: Etapas 5 da síntese do R- e S-Ibuprofeno pela rota BOOTS.

Nessa etapa há apenas um estado de transição (TS\_BOOTS\_S5) para cada enantiômero, os quais foram caracterizados com o método G4MP2 (geometria de equilíbrio no nível B3LYP/6-31G(2df,p)).

Os sistemas obtidos foram confirmado com estados de transição pela pre-

sença de única frequência vibracional  $2117,19i\text{ cm}^{-1}$  no R e S\_TS\_BOOTS\_S5. As geometrias de equilíbrio foram representadas nas Figs. 4.25 e 4.26, respectivamente.

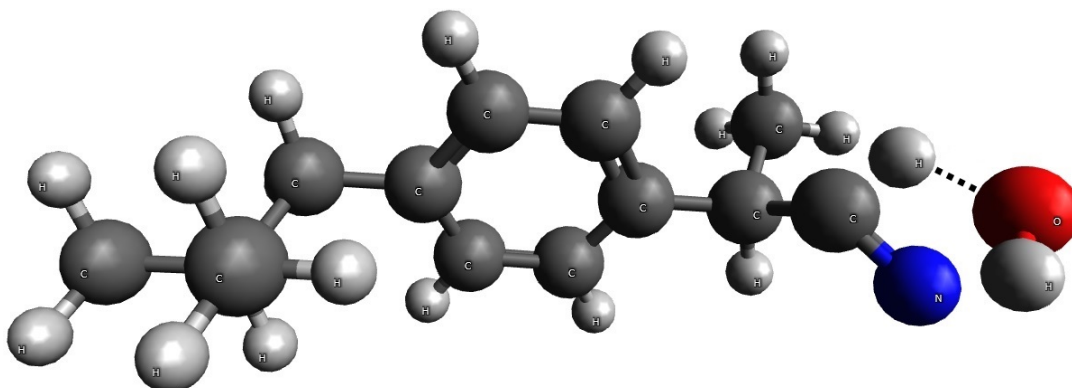


Figura 4.25: Geometrias de equilíbrio (B3LYP/6-31G(2df,p)) do estado de transição R\_TS\_BOOTS\_S5 da etapa 5 da síntese do ibuprofeno pela rota BOOTS.

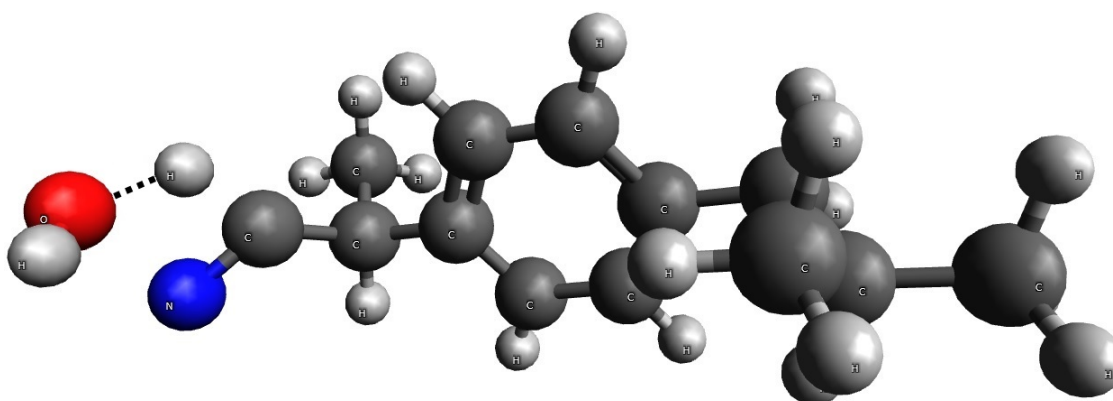


Figura 4.26: Geometrias de equilíbrio (B3LYP/6-31G(2df,p)) do estado de transição S\_TS\_BOOTS\_S5 da etapa 5 da síntese do ibuprofeno pela rota BOOTS.

O perfil energético da etapa 5 da rota BOOTS foi apresentado na Fig. 4.27, com uma variação da energia livre de Gibbs de  $-44,55\text{ kcal/mol}$  e uma energia livre de ativação de  $55,45\text{ kcal/mol}$ . A Fig. 4.27 foi ilustrada com o casos do enantiômero R, mas é válida para ambos os enantiômeros.

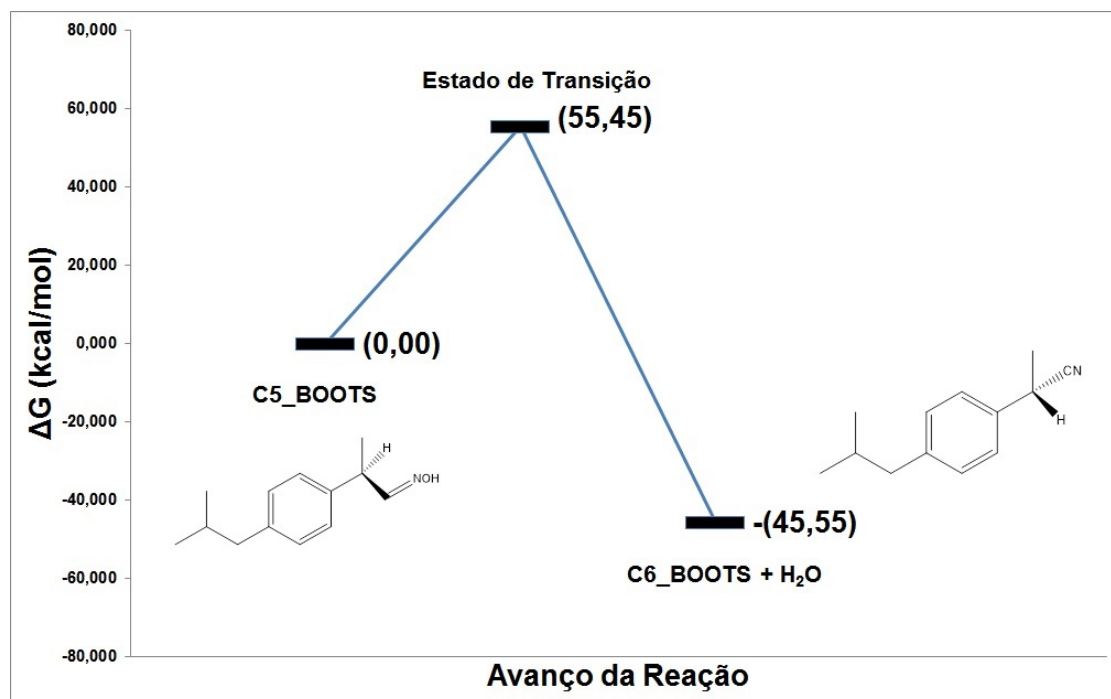


Figura 4.27: Perfil energético da etapa 5 da síntese do Ibuprofeno pela rota BOOTS.

Usando a Eq. 3.39,  $c^0 = 1$  e  $\Delta^\ddagger G^0 = 55,45$  kcal/mol, determinaram-se as constantes de velocidades para essa reação no caso dos enantiômeros R e S:

$$k^R(298, 15) = k^S(298, 15) = 1,39 \times 10^{-28} s^{-1}$$

#### 4.2.1.6 Etapa 6 - Hidrólise Ácida

Nessa etapa final da rota BOOTS ocorre uma hidrólise ácida das nitrilas R e S\_C6\_BOOTS, seguida pela hidrólise ácida das correspondentes amidas formadas nas primeiras reações, gerando enfim o R-ibuprofeno e o S-ibuprofeno, respectivamente, conforme exposto na Fig. 4.28.

O perfil energético da etapa 6 da rota BOOTS foi apresentado na Fig. 4.29, com uma variação da energia livre de Gibbs de -44,55 kcal/mol. A Fig. 4.29 foi ilustrada com o casos do enantiômero R, mas é válida para ambos os enantiômeros.

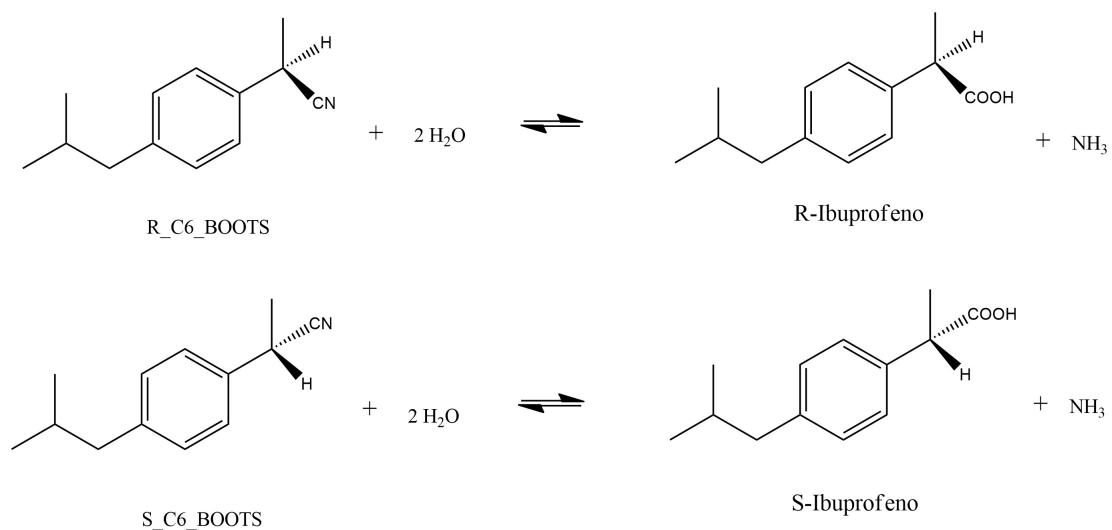


Figura 4.28: Etapas 6 da síntese do R- e S-ibuprofeno pela rota BOOTS.

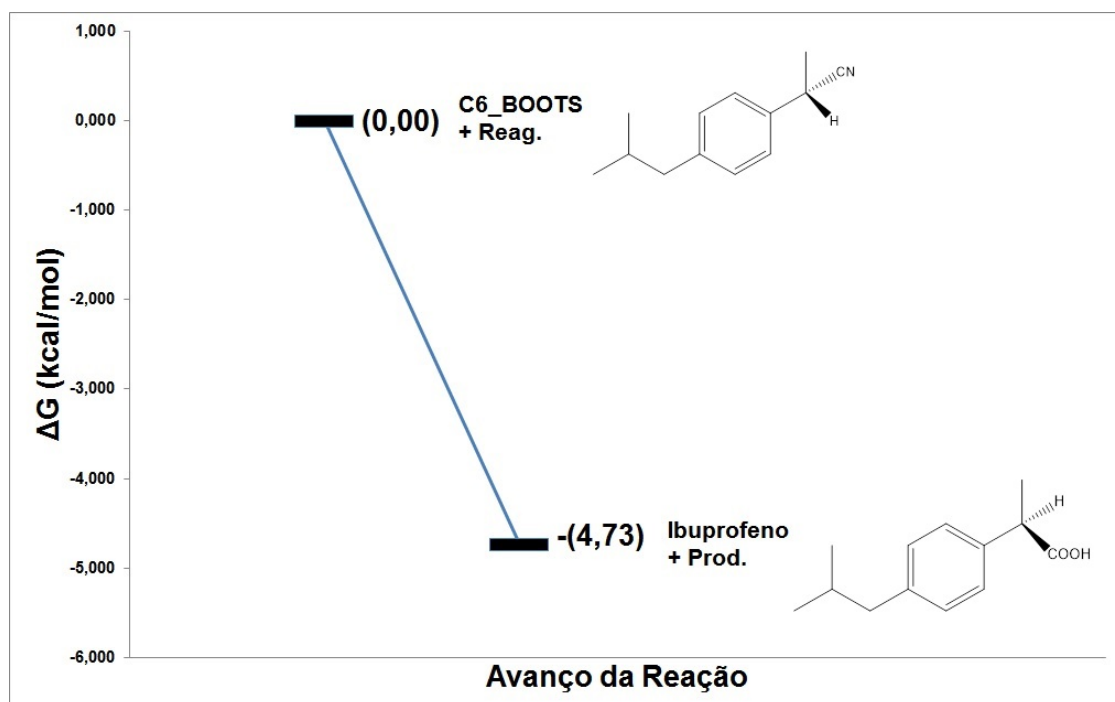


Figura 4.29: Perfil energético da etapa 6 da síntese do Ibuprofeno pela rota BOOTS.

#### 4.2.1.7 Perfil Energético Global

Os perfis energéticos de todas as etapas da rota BOOTS foram idênticos para ambos os enantiômeros envolvidos. Isso se deve ao fato das reações ocorrerem em ambientes aquirais e assim os enantiômeros possuem propriedades físico-químicas idênticas. Desse modo, o perfil energético global da rota também é idêntico para ambos e está exposto na Fig. 4.30.

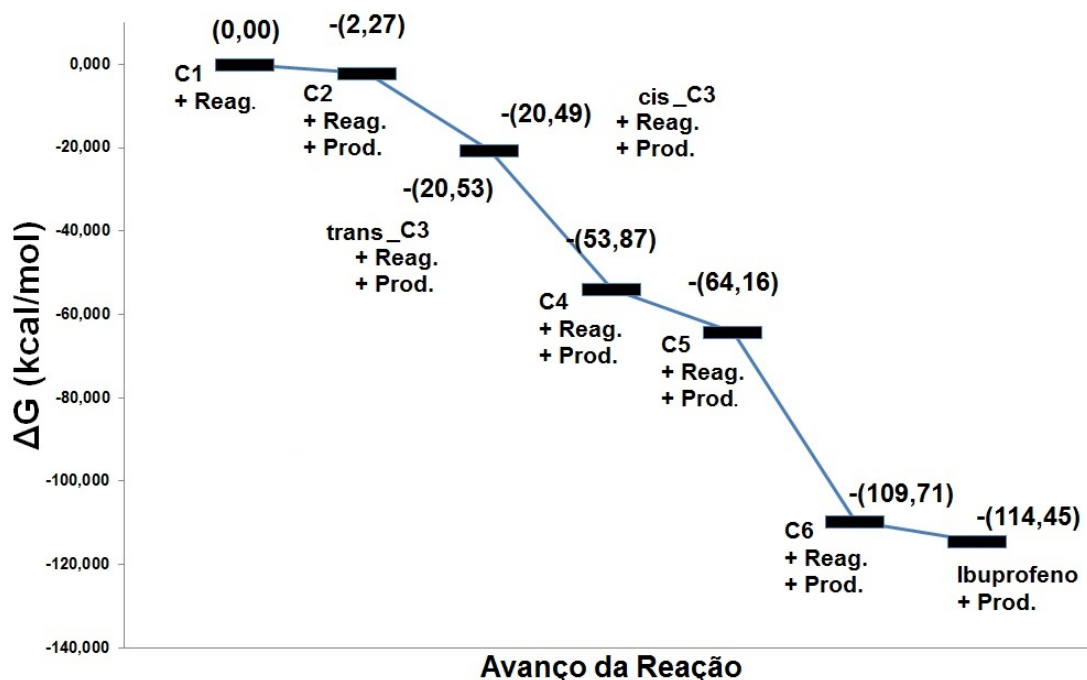


Figura 4.30: Perfil energético global da síntese do Ibuprofeno pela rota BOOTS.

O perfil energético da rota BOOTS revela sua complexidade com a presença de diversos patamares (etapas), todas consistindo em reações exergônicas.

As etapas 5 (-45,55 kcal/mol) e 3 (-33,38 e -33,34 kcal/mol) apresentaram as maiores variação da energia livre de Gibbs e a variação global obtida para essa rota foi de -114,45 kcal/mol.

## 4.2.2 Rota *Boots-Hoechst Celanese*

### 4.2.2.1 Etapa 1 - Acilação de Friedel-Crafts

Nessa etapa ocorre também uma acilação de Friedel-Crafts no composto 2-metilpropil-benzeno gerando o 1-(4-isobutilfenil)etanona, diferenciando-se da etapa 1 da rota BOOTS pelo uso da catálise ácida (HF) (Fig. 4.31). Novamente o produto não apresenta quiralidade e assim essa etapa é comum à síntese do R e S-ibuprofeno.

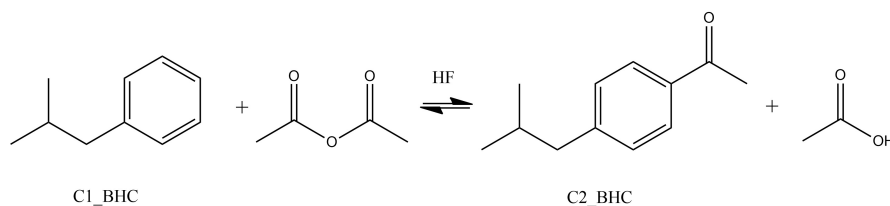


Figura 4.31: Etapa 1 da síntese do ibuprofeno pela rota BHC.

Nessa etapa há a participação do intermediário  $C_{12}H_{17}O^+$  e a Fig. 4.32 apresenta as reações em que ocorre a sua geração e consumo.

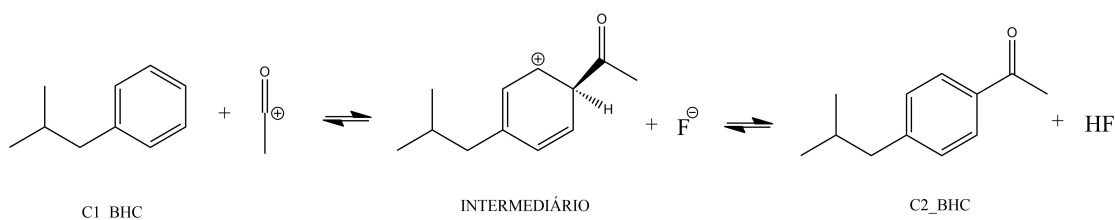


Figura 4.32: Participação do intermediário  $C_{12}H_{17}O^+$  na rota sintética BHC.

O perfil energético da geração e consumo do intermediário  $C_{12}H_{17}O^+$  foi apresentado na Fig. 4.33, com uma variação da energia livre de Gibbs de -3,76 kcal/mol e -187,29 kcal/mol, respectivamente.

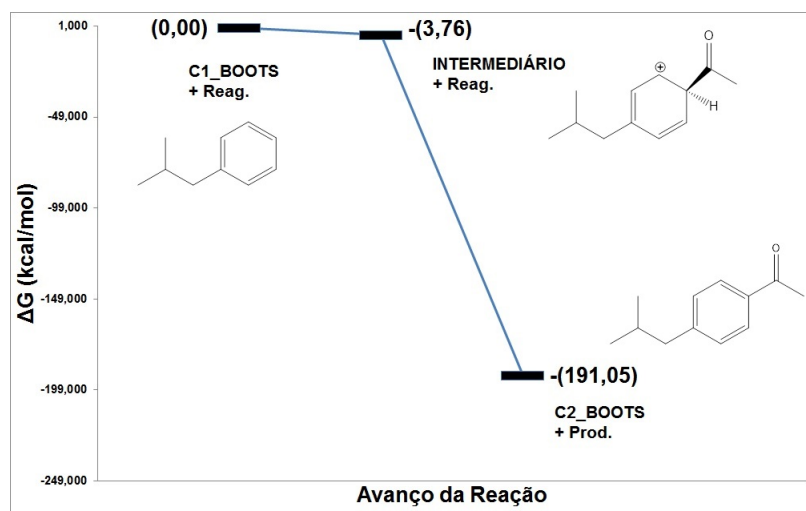


Figura 4.33: Perfil energético da participação do intermediário  $C_{12}H_{17}O^+$  (rota BHC).



O perfil energético geral da etapa 1 da rota BHC foi apresentado na Fig. 4.34, com uma variação da energia livre de Gibbs de -4,78 kcal/mol.

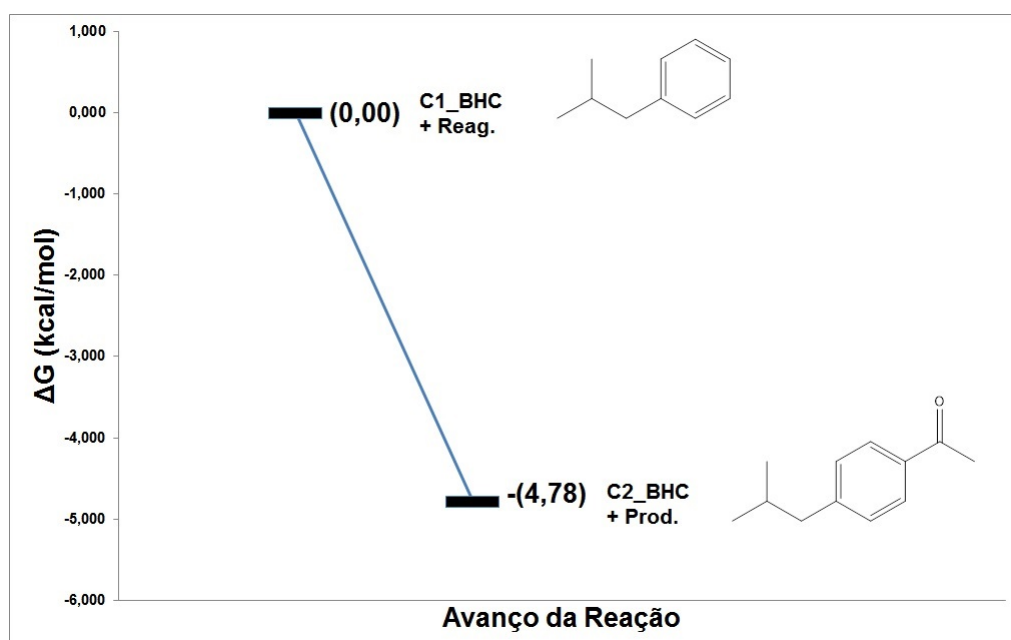


Figura 4.34: Perfil energético da etapa 1 da síntese do Ibuprofeno pela rota BHC.

#### 4.2.2.2 Etapa 2 - Hidrogenação Catalisada por Níquel Raney

Na Etapa 2 ocorre uma hidrogenação catalisada por níquel Raney do composto C2\_BHC, gerando como produtos os dois enantiômeros do composto C3\_BHC (1-(4-isobutilphenyl)-1-etanol).

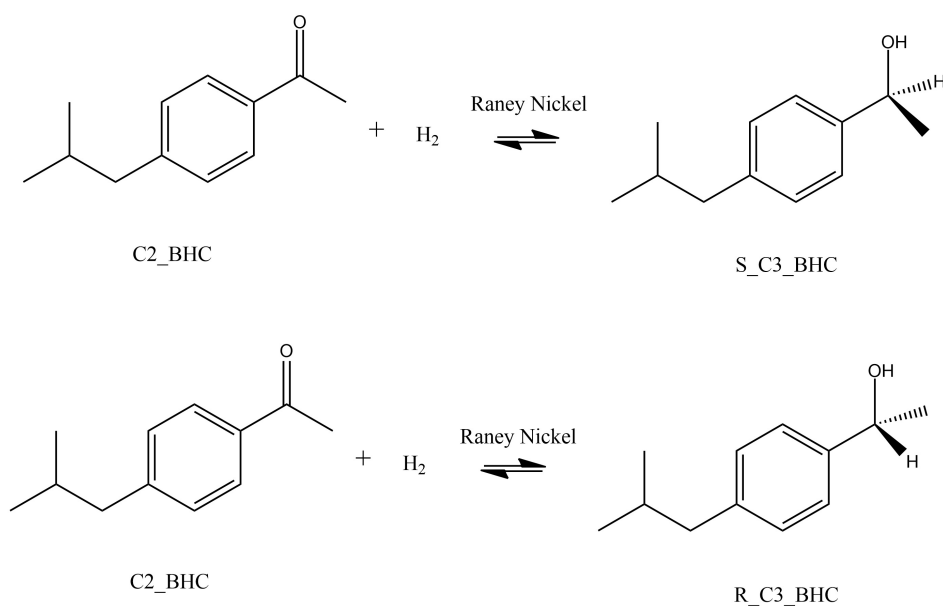


Figura 4.35: Etapa 2 da síntese do ibuprofeno pela rota BHC.

O perfil energético da etapa 2 da rota BHC foi apresentado na Fig. 4.36, com uma variação da energia livre de Gibbs de -2,09 kcal/mol. A Fig. 4.36 foi ilustrada com o casos do enantiômero S, mas é válida para ambos os enantiômeros.

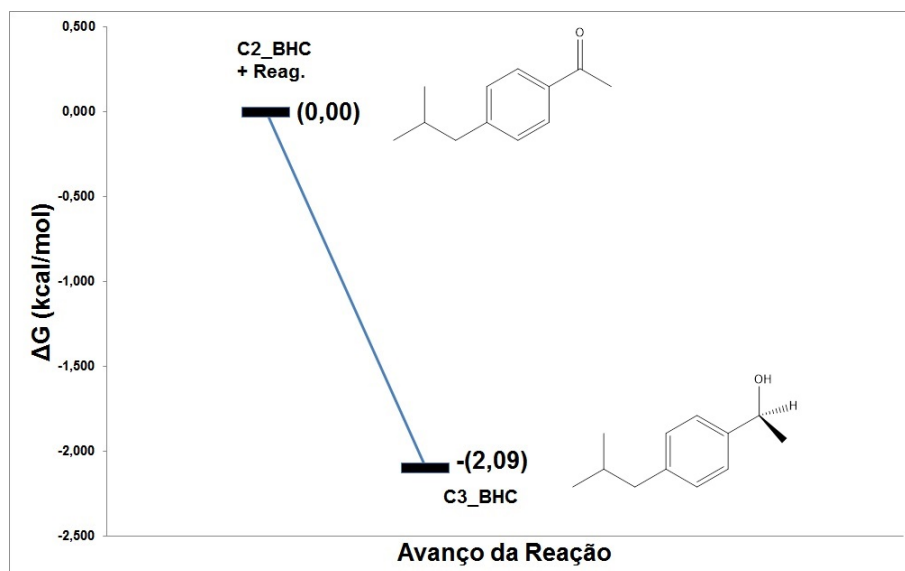


Figura 4.36: Perfil energético da etapa 2 da síntese do Ibuprofeno pela rota BHC.

#### 4.2.2.3 Etapa 3 - Carbonilação Catalisada por Paládio(II)

A etapa 3 consiste na carbonilação catalisada por paládio(II) dos enantiômeros do composto C3\_BHC gerando enfim o *R*-ibuprofeno e *S*-ibuprofeno.

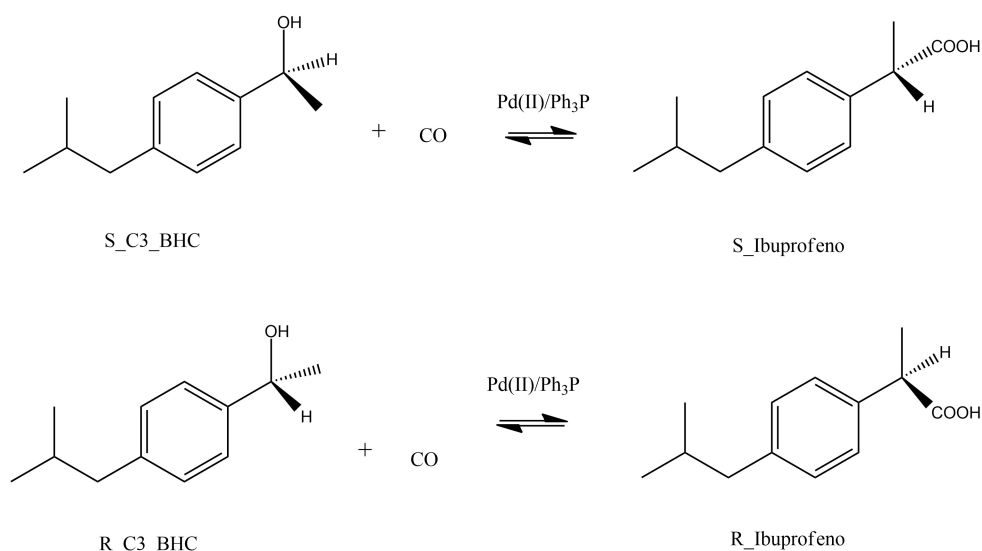


Figura 4.37: Etapa 3 da síntese do ibuprofeno pela rota BHC.

O perfil energético da etapa 3 da rota BHC foi apresentado na Fig. 4.38, com uma variação da energia livre de Gibbs de -10,49 kcal/mol. A Fig. 4.38 foi ilustrada com o casos do enantiômero S, mas é válida para ambos os enantiômeros.

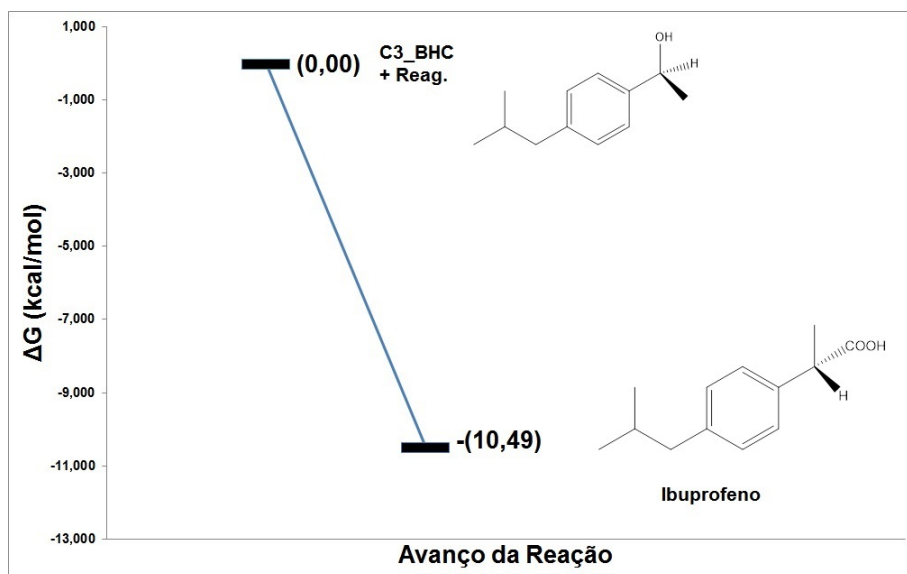


Figura 4.38: Perfil energético da etapa 3 da síntese do Ibuprofeno pela rota BHC.

#### 4.2.2.4 Perfil Energético Global

Pelos mesmos motivos observados na rota BOOTS, o perfil energético geral da rota é idêntico para ambos enantiômeros e está exposta na Fig. 4.39.

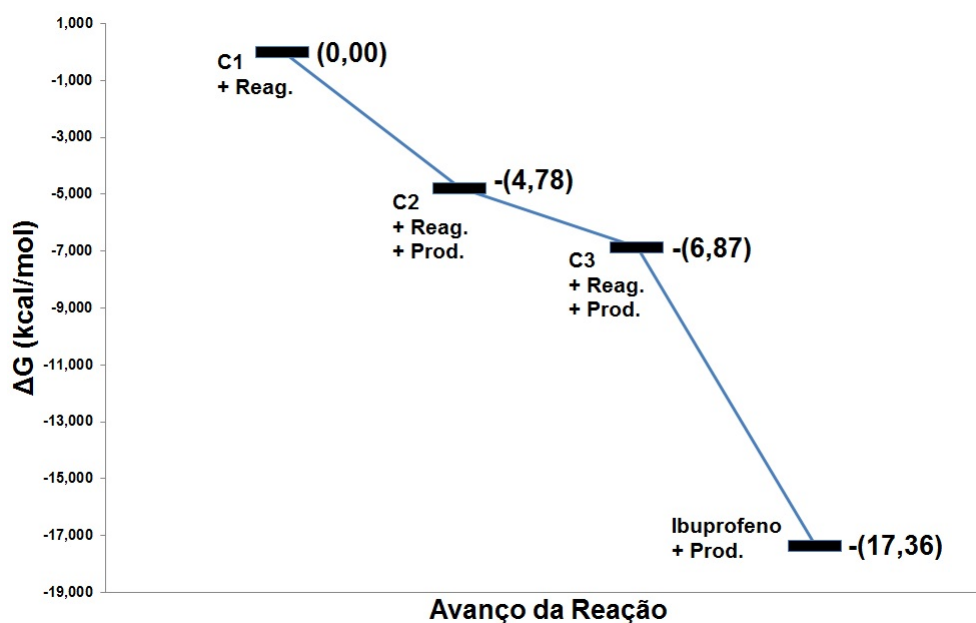


Figura 4.39: Perfil energético geral da síntese do ibuprofeno pela rota BHC.

O perfil energético da rota BHC é muito mais simples do que o da rota BOOTS e, todas as etapas consistem também em reações exergônicas.

A etapa 3 apresentou a maior variação da energia livre de Gibbs (-10,49 kcal/mol) e a variação global obtida para essa rota foi de -17,36 kcal/mol.

### 4.3 Dicroísmo Circular

A quiralidade é um aspecto de grande importância em fármacos, devido principalmente à diversidade de possibilidades de variações nos comportamentos farmacológicos entre os enantiômeros. Para avaliar esse aspecto no ibuprofeno, foram obtidos espectros de DCE e DCV das conformações mais relevantes de cada enantiômero, possibilitando a composição de espectros médios.

#### 4.3.1 Análise Conformacional

A busca conformacional encontrou um total de 12 mínimos para cada um dos enantiômeros (R e S) do ibuprofeno. Esses mínimos se diferenciam em relação aos valores de quatro diedros, definidos na Fig. 4.40.

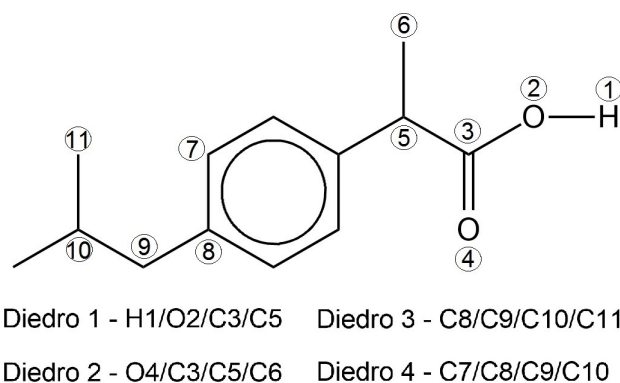


Figura 4.40: Definição dos diedros 1, 2, 3 e 4 na molécula de ibuprofeno.

Em cada um dos enantiômeros foi possível organizar os mínimos em dois grandes grupos, estabelecidos por valores dos diedros 1 e 2 e compostos por 3 subgrupos, esses delimitados por valores do diedro 3. As Tabelas 4.14 a 4.16 apresentam os valores dos diedros para os grupos 1, 2 e subgrupos dos enantiômeros R e S.

Tabela 4.14: Valores dos diedros 1, 2, 3 e 4 para os mínimos encontrados na busca conformacional do R-ibuprofeno (Grupo 1).

Grupo 1					
Diedro 1 -6,5°		Diedro 2 -17°			
Diedro 3					
Subgrupo 1.1 62,3°		Subgrupo 1.2 -164,8°		Subgrupo 1.3 -72,9°	
Estrutura	Diedro 4	Estrutura	Diedro 4	Estrutura	Diedro 4
4	90,5°	1	-101,1°	2	-78,7°
8	-90,5°	12	78,8°	5	101,1°

Tabela 4.15: Valores dos diedros 1, 2, 3 e 4 para os mínimos encontrados na busca conformacional do R-ibuprofeno (Grupo 2).

Grupo 2					
Diedro 1		Diedro 2			
-179°		44°			
Diedro 3					
Subgrupo 2.1		Subgrupo 2.2		Subgrupo 2.3	
62,3°		-164,8°		-72,8°	
Estrutura	Diedro 4	Estrutura	Diedro 4	Estrutura	Diedro 4
9	-90,5°	7	-101,0°	3	101,2°
11	90,5°	10	78,8°	6	-78,8°

Tabela 4.16: Valores dos diedros 1, 2, 3 e 4 para os mínimos encontrados na busca conformacional do S-ibuprofeno.

Grupo 1					
Diedro 1 6,5°			Diedro 2 17°		
Diedro 3					
Subgrupo 1.1 -62,3°		Subgrupo 1.2 164,8°		Subgrupo 1.3 72,9°	
Estrutura	Diedro 4	Estrutura	Diedro 4	Estrutura	Diedro 4
7	-90,5°	1	101,3°	6	-101,4°
11	90,5°	9	-79,0°	8	79,0°
Grupo 2					
Diedro 1 179°			Diedro 2 -44°		
Diedro 3					
Subgrupo 2.1 -62,3°		Subgrupo 2.2 164,8°		Subgrupo 2.3 72,8°	
Estrutura	Diedro 4	Estrutura	Diedro 4	Estrutura	Diedro 4
4	-90,5°	3	101,4°	2	79,0°
12	90,5°	5	-79,0°	10	-101,2°

As energias livres de Gibbs ( $\Delta G$ ) e populações relativas ( $p_i$ ) no nível PM3 (fase gasosa, 298,15K e 1 atm) de cada uma das conformações, caracterizadas anteriormente, foram apresentadas nas Tabelas 4.17 e 4.18.

Tabela 4.17: Energias livres de Gibbs (kcal/mol) e populações relativa (PM3, fase gasosa, 298,15K e 1 atm) de cada uma das conformações do enantiômero R.

Conformação	$\Delta G$ (kcal/mol)	$p_i$ (%)	Conformação	$\Delta G$ (kcal/mol)	$p_i$ (%)
10	0,000	22,43	12	1,411	2,07
3	0,008	22,15	5	1,414	2,06
6	0,013	21,94	11	1,577	1,57
7	0,021	21,66	9	1,581	1,55
2	1,387	2,16	8	2,941	0,16
1	1,399	2,11	4	2,979	0,15

Tabela 4.18: Energias livres de Gibbs (kcal/mol) e populações relativa (PM3, fase gasosa, 298,15K e 1 atm) de cada uma das conformações do enantiômero S.

Conformação	$\Delta G$ (kcal/mol)	$p_i$ (%)	Conformação	$\Delta G$ (kcal/mol)	$p_i$ (%)
3	0,000	22,42	1	1,411	2,07
2	0,007	22,16	8	1,414	2,06
10	0,013	21,93	12	1,577	1,57
5	0,021	21,65	4	1,581	1,55
6	1,386	2,16	7	2,942	0,16
9	1,401	2,11	11	2,978	0,15

Com base na população mínima de 5% estabelecida, 4 conformações de cada enantiômero foram consideradas relevantes e tiveram suas geometrias e energias refinadas com o método G4MP2. As novas energias livres de Gibbs e populações relativas foram apresentadas na Tabela 4.19.

Tabela 4.19: Energias livres de Gibbs (kcal/mol) e populações relativa (G4MP2, fase gasosa, 298,15K e 1 atm) de cada uma das conformações do enantiômeros R e S.

Conformação R	$\Delta G$ (kcal/mol)	$p_i$ (%)	Conformação S	$\Delta G$ (kcal/mol)	$p_i$ (%)
6	0,00	30,76	10	0,00	30,76
3	0,02	29,90	2	0,02	29,90
10	0,22	21,30	3	0,22	21,30
7	0,32	18,04	5	0,32	18,04

As populações relativas obtidas com o método G4MP2 foram utilizadas para a composição dos espectros de dicroísmo circular eletrônico e vibracional médios.

### 4.3.2 Espectros De Dicroísmo Circular Eletrônico

Os espectros de DCE foram obtidos no nível CAM-B3LYP/GTLargeXP e utilizando, quando cabível, o modelo PCM para consideração implícita de solvente.

As formas das bandas dos espectros médios foram modeladas com a função gaussiana apresentada na Eq. 3.48, usando a HWHM indicada em cada caso.

#### 4.3.2.1 Fase Gasosa

Apenas como uma base para comparação, foram calculados os espectros de DCE dos enantiômeros R e S do Ibuprofeno em fase gasosa (1 atm e 298,15K). Os espectros obtidos com um HWHM de 0,1 eV foram apresentados nas Figs. 4.41 e 4.42, expondo os comprimentos de onda dos máximos de cada um dos picos.

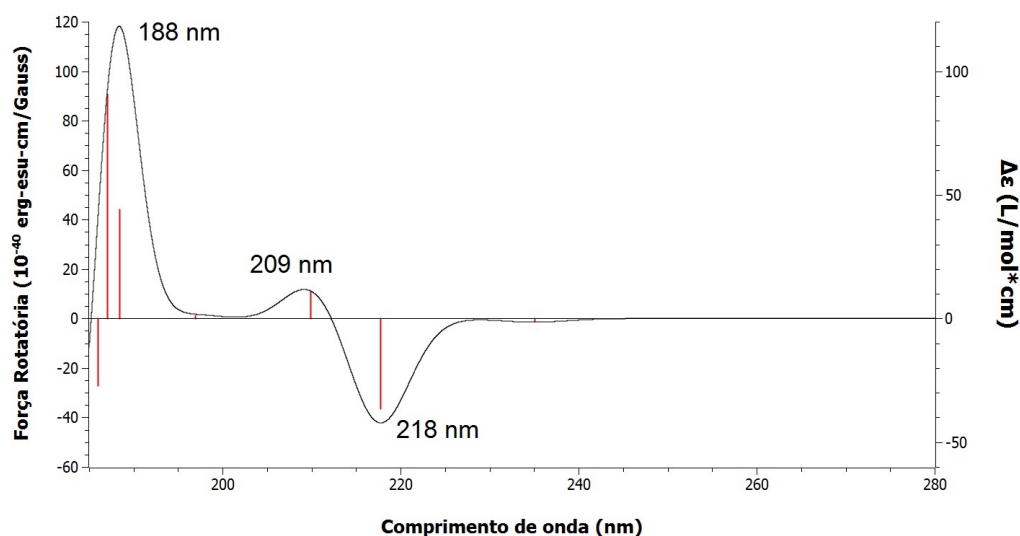


Figura 4.41: Espectro médio de dicroísmo circular eletrônico do enantiômero R do ibuprofeno (fase gasosa e 298,15K).

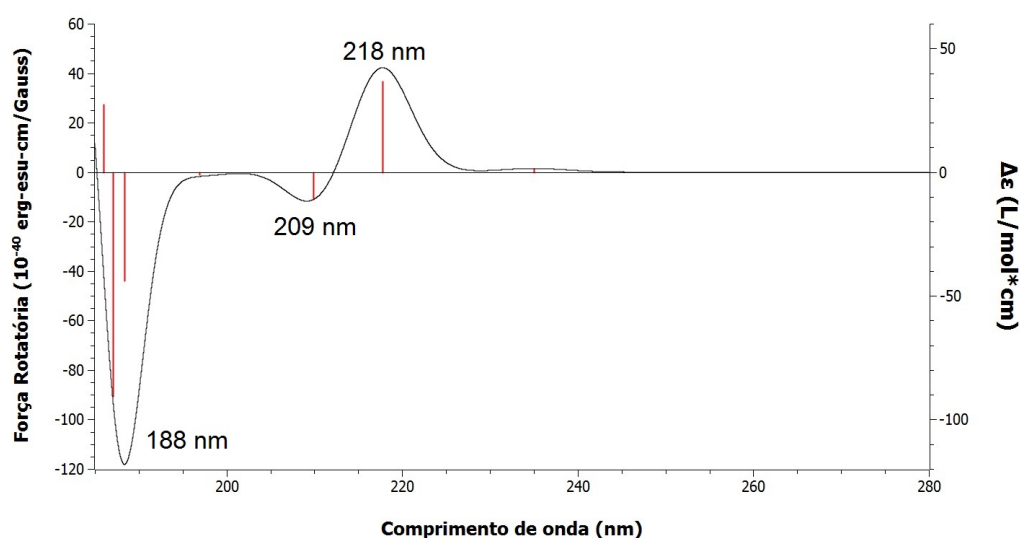


Figura 4.42: Espectro médio de dicroísmo circular eletrônico do enantiômero S do ibuprofeno (fase gasosa e 298,15K).

Os espectros de DCE em fase gasosa para os enantiômeros R e S são

imagens especulares um do outro e apresentaram um pico, positivo para R e negativo para S, em 188 nm, outro, também positivo para R e negativo para S, em 209 nm e um último, negativo para R e positivo para S, em 218 nm.

#### 4.3.2.2 Acetonitrila

Foram calculados espectros de DCE médios para os enantiômeros R e S do ibuprofeno no solvente acetonitrila ( $\text{H}_3\text{CCN}$ ) a uma temperatura de 298,15K. Os espectros obtidos com um HWHM de 0,1 eV foram apresentados nas Fig. 4.43 e 4.44, expondo os comprimentos de onda dos máximos de cada um dos picos.

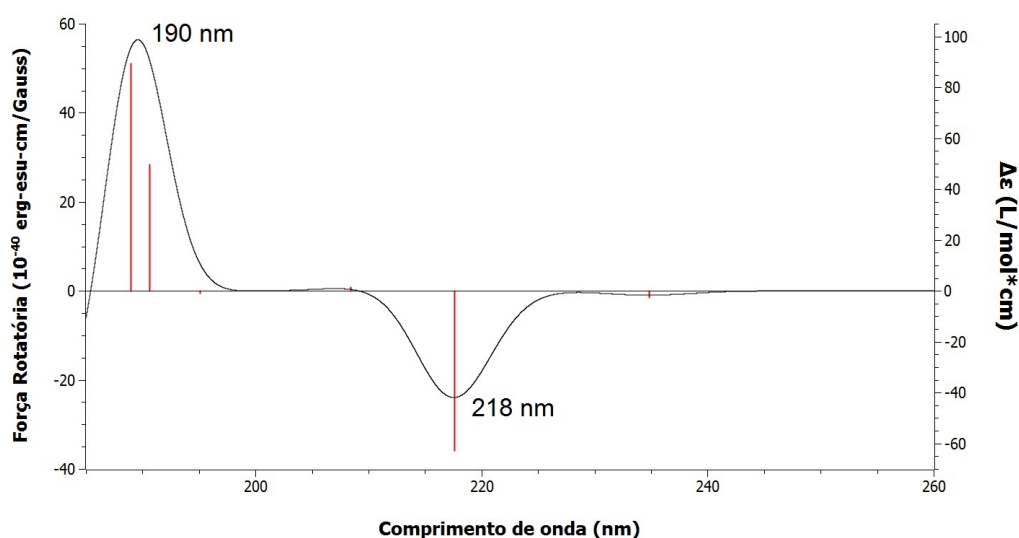


Figura 4.43: Espectro médio teórico de dicroísmo circular eletrônico do enantiômero R do ibuprofeno em acetonitrila e 298,15K.

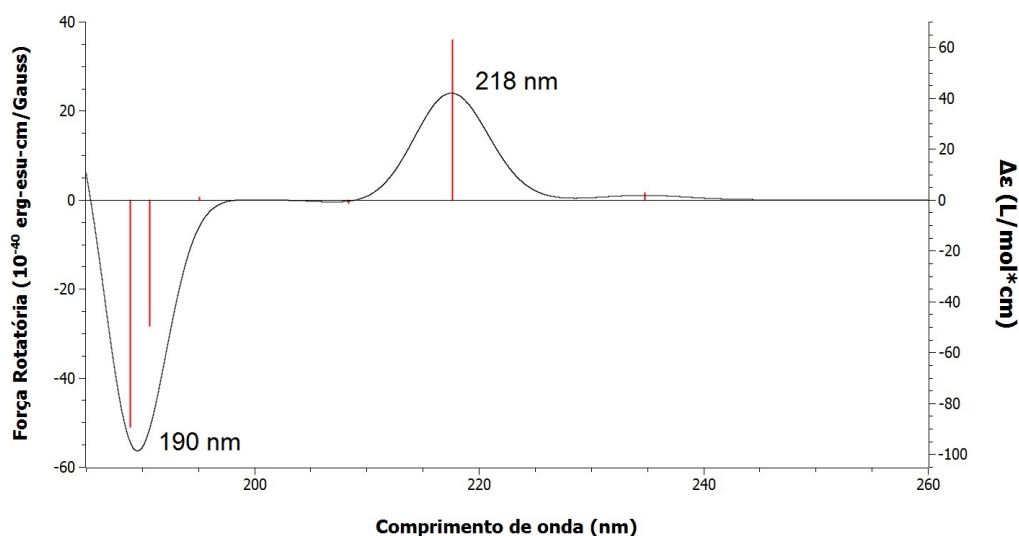


Figura 4.44: Espectro médio teórico de dicroísmo circular eletrônico do enantiômero S do ibuprofeno em acetonitrila e 298,15K.



Os espectros de DCE em acetonitrila para os enantiômeros R e S são imagens especulares, apresentando picos, positivo para R e negativo para S, em 190 nm e, negativo para R e positivo para S, 218 nm. Os sinais das bandas foram idênticos aos obtidos para o espectro em fase gasosa, do qual se diferencia, na região equivalente, por um deslocamento de 2 nm da primeira banda e pela ausência do pico em 209 nm.

Espectros de DCE experimentais dos enantiômeros do ibuprofeno em acetonitrila à 298K apresentam máximos em aproximadamente 194 nm e 226 nm na região do UV distante.<sup>113</sup> Desse modo, o modelo PCM com CAM-B3LYP/GTLargeXP foi capaz de modelar satisfatoriamente os espectros, com desvios (Eq. 4.5) de apenas +2,1% e +3,5% nos picos em 194 nm e 226 nm, respectivamente.

$$DES\text{VIO}(\%) = 100 \times \frac{Máximo_{EXPERIMENTAL} - Máximo_{TEÓRICO}}{Máximo_{EXPERIMENTAL}} \quad (4.5)$$

Para comparação qualitativa, os espectros experimentais foram apresentados nas Figs. 4.45 e 4.46. De fato, os perfis dos espectros teóricos se assemelham aos experimentais, prevendo corretamente os sinais de cada máximo: positivo para R e negativo para S no primeiro e, negativo para R e positivo para S no segundo.

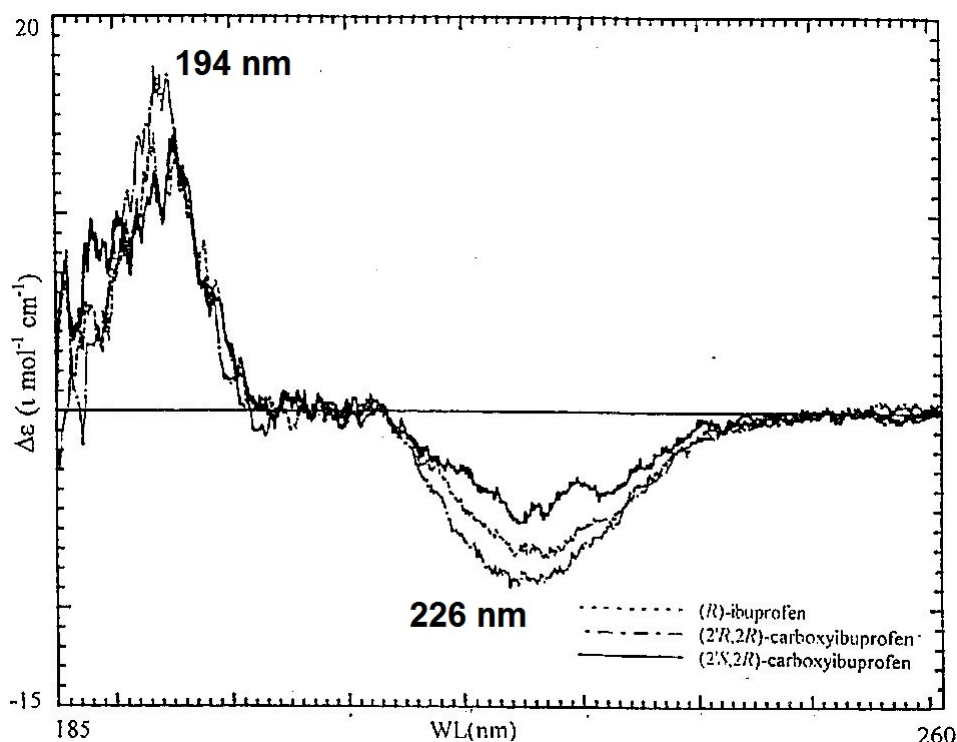


Figura 4.45: Espectro experimental de dicroísmo circular eletrônico na região do UV distante do enantiômero R do ibuprofeno em acetonitrila e 298K.<sup>113</sup>

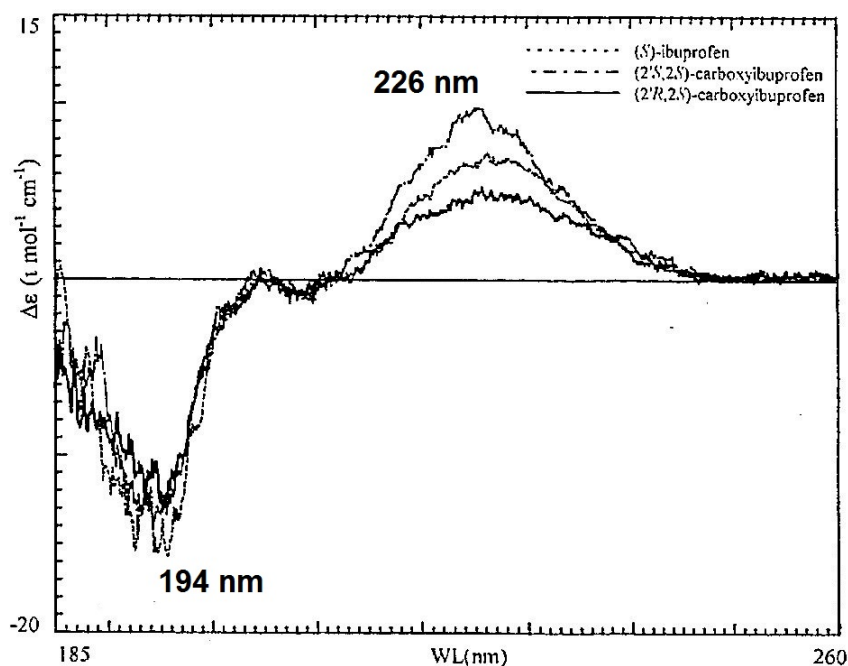


Figura 4.46: Espectro experimental de dicroísmo circular eletrônico na região do UV distante do enantiômero S do ibuprofeno em acetonitrila e 298K.<sup>113</sup>

#### 4.3.2.3 Metanol

Foram calculados espectros de DCE médios para os enantiômeros R e S do ibuprofeno no solvente metanol ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ) a uma temperatura de 298,15K. Os espectros obtidos com um HWHM de 0,1 eV foram apresentados nas Fig. 4.47 e 4.48, expondo os comprimentos de onda dos máximos de cada um dos picos.

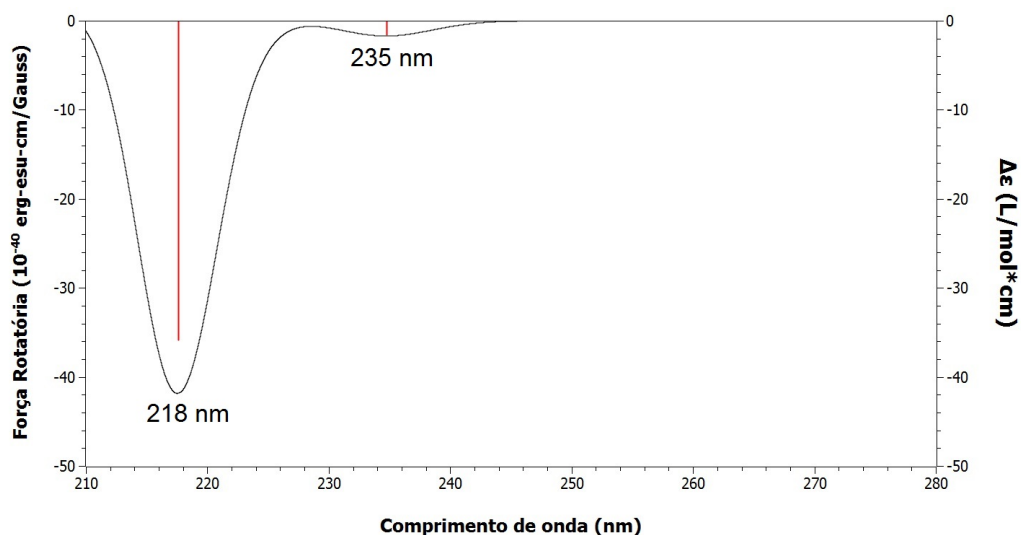


Figura 4.47: Espectro médio teórico de dicroísmo circular eletrônico do enantiômero R do ibuprofeno em metanol e 298,15K.

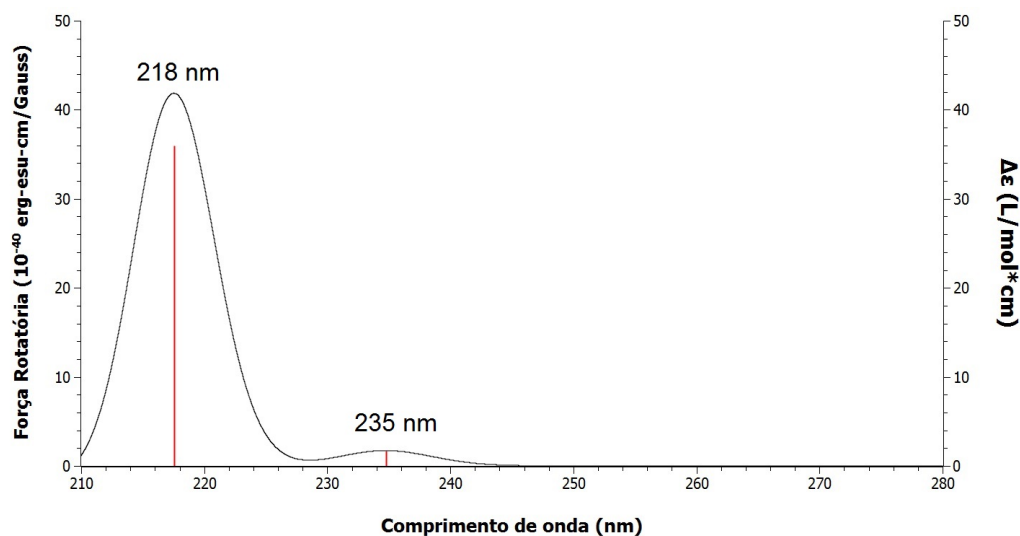


Figura 4.48: Espectro médio teórico de dicroísmo circular eletrônico do enantiômero S do ibuprofeno em metanol e 298,15K.

Os espectros de DCE em metanol para os enantiômeros R e S são imagens especulares, apresentando picos, negativos para R e positivos para S, em 218 nm e 235 nm. O sinal obtido para a banda com máximo em 218 nm foi idêntico ao obtidos para o espectro em fase gasosa.

Espectros de DCE experimentais dos enantiômeros do ibuprofeno em metanol à temperatura ambiente, foram apresentados, para comparação qualitativa, nas Figs. 4.49 e 4.50,<sup>114</sup> nas quais foram expostas estimativas do máximo observado.

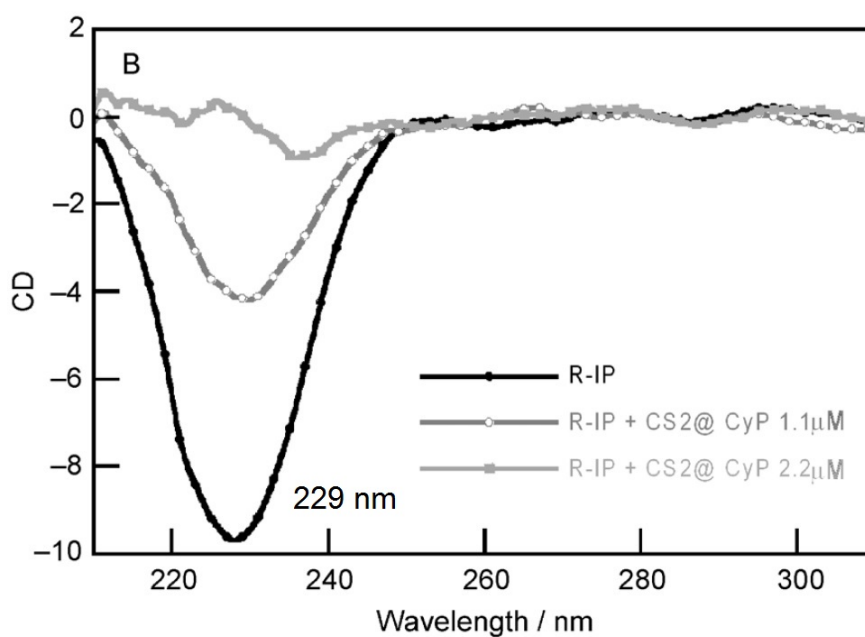


Figura 4.49: Espectro experimental de dicroísmo circular eletrônico do enantiômero R do ibuprofeno em metanol à temperatura ambiente.<sup>114</sup>

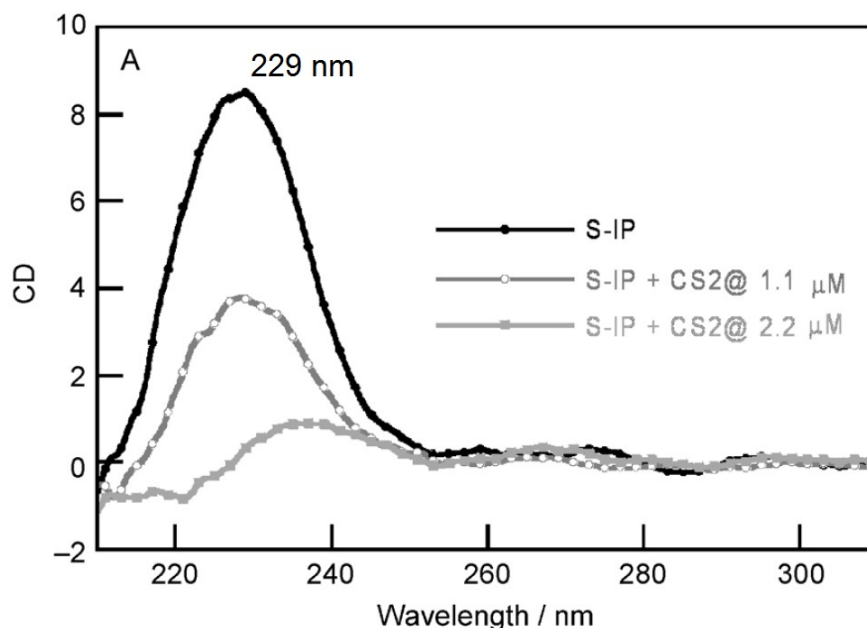


Figura 4.50: Espectro experimental de dicroísmo circular eletrônico do enantiômero S do ibuprofeno em metanol à temperatura ambiente.<sup>114</sup>

Os perfis dos espectros teóricos se assemelham aos experimentais, prevendo corretamente os sinais do máximo em 229 nm, negativo para R e positivo para S. O modelo PCM com CAM-B3LYP/GTLargeXP foi capaz de modelar satisfatoriamente os espectros, com sinais corretos da banda e um desvio (Eq. 4.5) de +4,8% da estimativa do máximo.

### 4.3.3 Espectros De Dicroísmo Circular Vibracional

Os espectros de DCV foram obtidos no nível B3LYP/GTLargeXP e utilizando, quando cabível, o modelo PCM para consideração implícita de solvente.

As formas das bandas dos espectros médios foram modeladas com a função lorentziana apresentada na Eq. 3.50, usando a HWHM indicada em cada caso.

#### 4.3.3.1 Fase Gasosa

Novamente apenas como uma base para comparação, foram calculados os espectros de DCV dos enantiômeros R e S do Ibuprofeno em fase gasosa (1 atm e 298,15K). Os espectros obtidos com um HWHM de  $10\text{ cm}^{-1}$  foram apresentados nas Figs. 4.51 e 4.52, expondo as freqüências de alguns máximos.

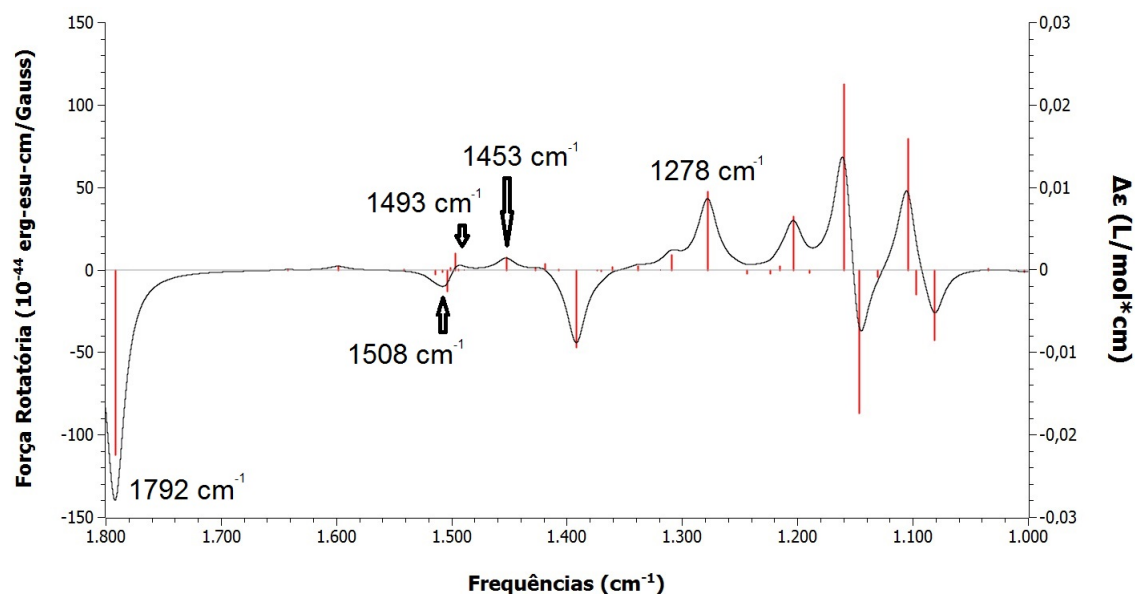


Figura 4.51: Espectro médio de dicroísmo circular vibracional do enantiômero R do ibuprofeno (fase gasosa e 298K).

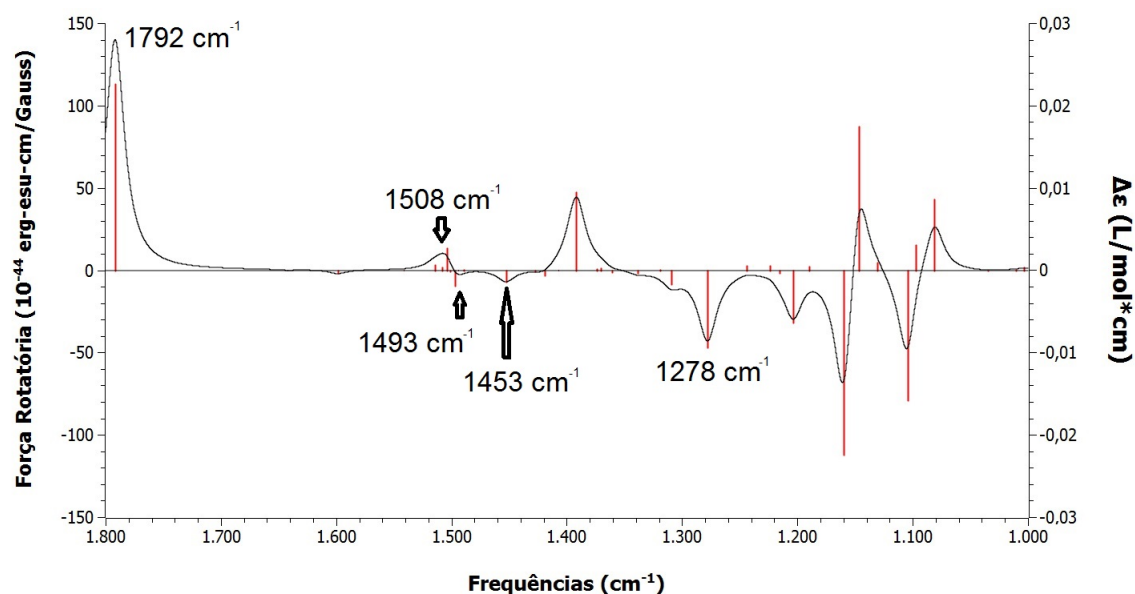


Figura 4.52: Espectro médio de dicroísmo circular vibracional do enantiômero S do ibuprofeno (fase gasosa e 298K).

Os espectros de DCV em fase gasosa para os enantiômeros R e S são imagens especulares um do outro e apresentaram diversos picos, dos quais foram destacados um primeiro, negativo para R e positivo para S, em 1792  $\text{cm}^{-1}$ , um segundo, também negativo para R e positivo para S, em 1508  $\text{cm}^{-1}$ , um terceiro, positivo para R e negativo para S, em 1493  $\text{cm}^{-1}$ , outro, também positivo para R e negativo para S, em 1453  $\text{cm}^{-1}$  e um último, positivo para R e negativo para S, em 1278  $\text{cm}^{-1}$ .

### 4.3.3.2 Clorofórmio

Foram calculados espectros de DCV médios para os enantiômeros R e S do ibuprofeno no solvente clorofórmio ( $\text{CHCl}_3$ ) a uma temperatura de 298,15K. Os espectros obtidos com um HWHM de  $10\text{ cm}^{-1}$  foram apresentados nas Fig. 4.53 e 4.54, expondo as freqüências de alguns máximos.

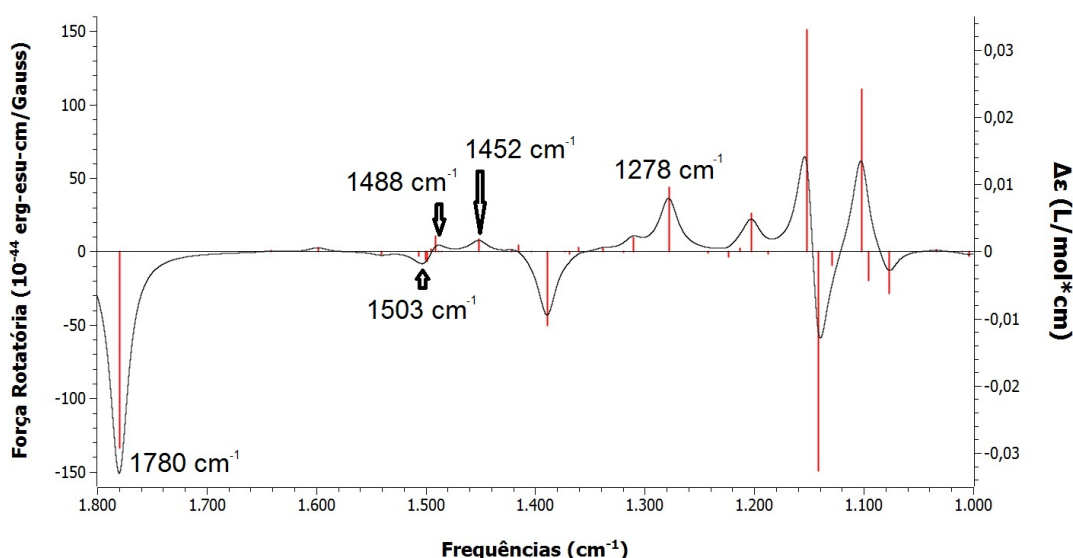


Figura 4.53: Espectro médio teórico de dicroísmo circular vibracional do enantiômero R do ibuprofeno em clorofórmio e 298,15K.

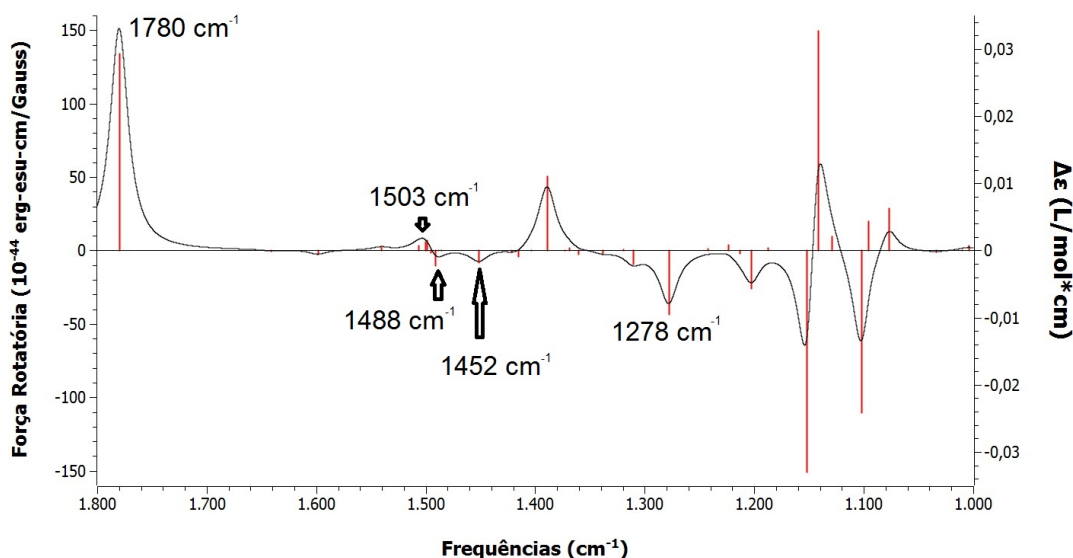


Figura 4.54: Espectro médio teórico de dicroísmo circular vibracional do enantiômero S do ibuprofeno em clorofórmio e 298,15K.

Os espectros de DCV em clorofórmio para os enantiômeros R e S são imagens especulares um do outro e apresentaram diversos picos, dos quais foram destacados um primeiro, negativo para R e positivo para S, em  $1780\text{ cm}^{-1}$ , um segundo,

também negativo para R e positivo para S, em  $1503\text{ cm}^{-1}$ , um terceiro, positivo para R e negativo para S, em  $1488\text{ cm}^{-1}$ , outro, também positivo para R e negativo para S, em  $1452\text{ cm}^{-1}$  e um último, positivo para R e negativo para S, em  $1278\text{ cm}^{-1}$ .

Os sinais das bandas foram idêntico aos obtidos no espectro em fase gasosa, do qual se diferencia por deslocamento dos máximos para frequências menores, com exceção do pico em  $1278\text{ cm}^{-1}$ .

O espectros de DCV experimental do enantiômero S do ibuprofeno em clorofórmio (deuterado), foi apresentados, para comparação qualitativa, na Fig. 4.50,<sup>115</sup> na qual foi exposto estimativas de alguns dos máximos observados.

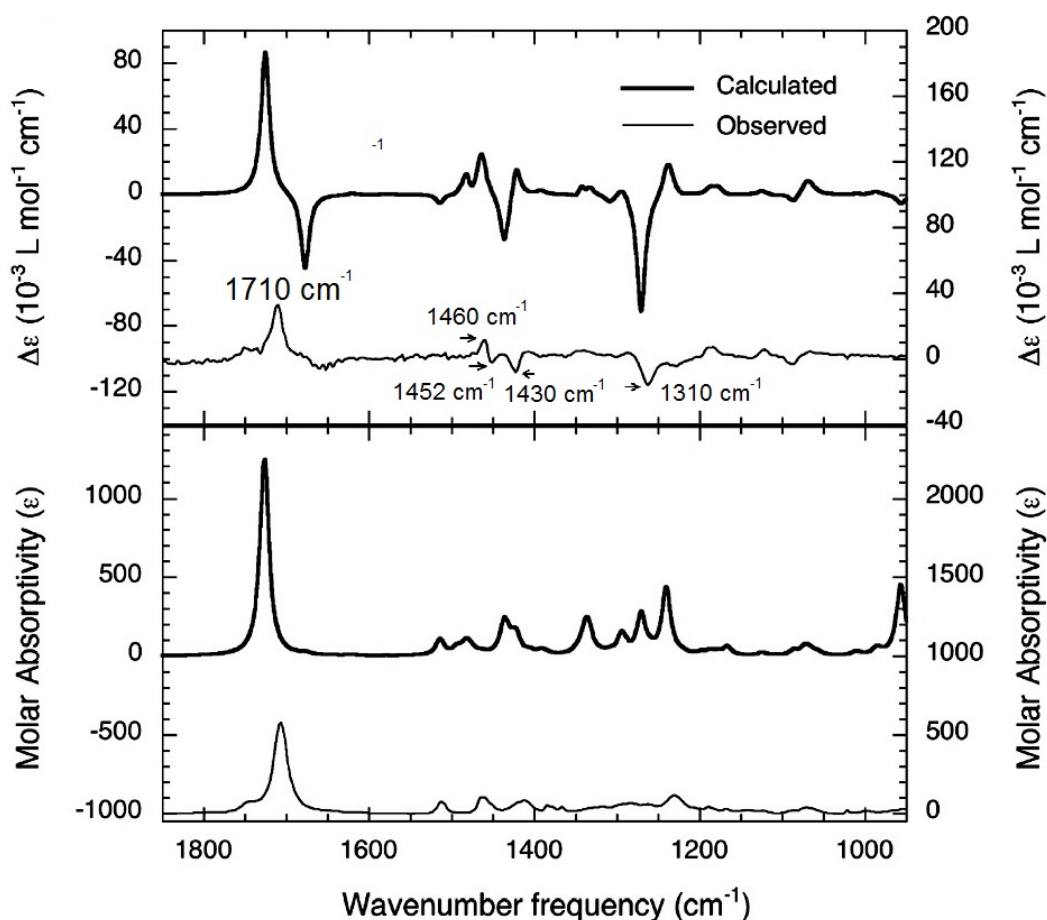


Figura 4.55: Espectro experimental de dicroísmo circular vibracional do enantiômero S do ibuprofeno em clorofórmio.<sup>115</sup>

O perfil do espectro teórico do enantiômero S é relativamente semelhante ao experimental, apresentando os mesmos sinais das bandas observadas. O modelo PCM com CAM-B3LYP/GTLargeXP foi capaz de modelar satisfatoriamente o espectro, com sinais corretos das bandas e desvios (Eq. 4.5) de -4,1%, -2,9%, +2,5%, -1,5% e +2,4% das estimativas dos máximos em ordem decrescente de frequência.

# Capítulo 5

## Conclusão

A validação dos métodos teóricos em relação aos cálculos de entalpias padrões de formação e de energias de ionização, revelou um melhor desempenho na previsão das propriedades pelas das Teorias *Gaussian-n* com representantes apresentando os menores erros médios em módulo (G4 e G4MP2), os menores desvios quadráticos médios.

Em relação à afinidades eletrônicas, na qual todos os métodos mostraram a tendencia de subestimar os valores, os funcionais de troca e correlação revelaram um melhor desempenho na previsão dessa propriedade, apresentando os menores MSE (em módulo) e RMSD para os funcionais SOGGA11 e B3LYP.

Na previsão das afinidade por próton, em geral, os desempenhos foram similares, com o menor MSE (em módulo) para G3MP2 e o menor RMSD para B98.

Os menores custos computacionais foram obtidos pelos métodos G3MP2 e G3MP2B3 nos cálculos de todas as propriedades termoquímicas.

A análise geral de desempenho dos métodos teóricos revelou diferentes comportamentos. A Teoria *Gaussian-4* obteve a melhor performance em relação à exatidão porém com o maior custo computacional. O funcional SOGGA11 revelou a importância da consideração do MSE e RMSD, apresentando o quarto melhor  $MSE_{GERAL}$  aliado ao segundo pior  $RMSD_{GERAL}$ , indicando possivelmente cancelamento de erros. Os métodos G3MP2B3, G3B3 e G3 apresentaram erros ( $MSE_{GERAL}$  e  $RMSD_{GERAL}$ ) intermediários, porém a custos computacionais baixos para os dois primeiros casos e alto para o último. O funcional M06-2X e o método G4MP2 obtiveram muito bons desempenhos de exatidão, no entanto, a um custo computacional significativamente superior para o funcional.

A avaliação da performance dos métodos pelo procedimento das variáveis escalonadas seguidas pela transformação de coordenadas (cartesianas para esféricas) permitiu a análise simultânea de todas as propriedades termoquímicas, além da união simétrica de todas as variáveis de desempenho em uma simples variável,  $r$ , escolhida como a representação quantitativa do desempenho.



O método G4MP2 obteve o menor valor para a variável  $r$  (3,061), provando ser o método, para o universo específico considerado, com a melhor relação entre exatidão (MSE e RMSD) e custo computacional (TM). Vale destacar também o funcional M06-2X, com o segundo melhor  $r$ , superando várias Teorias *Gaussian-n*.

As coordenadas  $\theta$  e  $\phi$  permitiram diferenciar características no desempenho de métodos com valores próximos de  $r$ , gerando assim mais informações úteis para escolha de métodos mais adequados. A coordenada  $\theta$  mostrou que apesar de valores de  $r$  bem próximos, os métodos G3MP2B3 e G3B3 apresentaram comportamentos distintos, com o primeiro fornecendo resultados menos precisos a um custo computacional menor em relação ao segundo. O mesmo caso se seguiu para os pares G3 e G4, além de B3LYP e SOGGA11. A coordenada  $\phi$  é um indicativo da ocorrência de cancelamento de erros quanto apresenta um valor grande, como foi o caso do funcional SOGGA11.

A rota BOOTS mostrou-se mais complexa, em comparação à rota BHC, com o envolvimento de diversos reagentes e vários intermediários, gerando assim vários patamares no perfil energético. Para todas as etapas que compõe essa rota foram obtidos energias livres de Gibbs relativas negativas (exergônica), a maior para a etapa 5 com -45,55 kcal/mol, indicando então, que são reações espontâneas. O  $\Delta G$  global obtido para a rota, em uma temperatura de 298,15K e pressão de 1 atm e fase gasosa, no nível G4MP2 foi de -114,45 kcal/mol.

O estado de transição da etapa 5 da rota BOOTS foi caracterizado, apresentando uma única frequência vibracional imaginária de 2117,19i  $\text{cm}^{-1}$  associada à coordenada de reação. A energia livre de ativação obtida foi de 55,45 kcal/mol, gerando uma constante de velocidade de  $1,39 \times 10^{-28} \text{ s}^{-2}$ , tudo a uma temperatura de 298,15K, 1 atm e fase gasosa.

A rota BHC apresentou um perfil energético mais simples e com todas as etapas também exergônicas e, logo, espontâneas, com a maior variação de energia livre para a etapa 3 com -10,49 kcal/mol. O  $\Delta G$  global obtido para a rota, em fase gasosa, à 298,15K e 1 atm no nível G4MP2, foi de -17,36 kcal/mol.

Os perfis energéticos e estado de transição obtidos para os enantiômeros do ibuprofeno se mostraram idênticos do ponto de vista energético, conforme esperado já que nas rotas de síntese não há a presença de ambientes quirais.

O G4MP2, melhor índice de desempenho no estudo de validação, foi aplicado com sucesso nos cálculos dos perfis energéticos e estados de transição, sem apresentar maiores dificuldades práticas.

A análise conformacional revelou 4 confôrmeros relevantes (população relativa superior à 5%) para cada um dos enantiômeros do ibuprofeno, que foram utilizados na composição do espectro médio de dicroísmo circular eletrônico.

O uso na previsão de espectros de dicroísmo circular eletrônico do método

TD-DFT no nível CAM-B3LYP/GTLargeXP com o modelo PCM para consideração implícita de solventes, mostrou uma boa concordância com resultados experimentais para os enantiômeros do ibuprofeno, com a previsão correta dos sinais das bandas nos espectros em acetonitrila e metanol, apresentando pequenos desvios (inferiores a 5%) dos valores experimentais nos comprimentos de onda dos máximos.

Em comparação com o espectro teórico médio em fase gasosa, o espectro teórico em acetonitrila, na região equivalente, se diferencia pela ausência do pico em 209 nm e pelo deslocamento em 2 nm da banda no menor comprimento de onda.

O uso na previsão de espectros de dicroísmo circular vibracional do método DFT no nível B3LYP/GTLargeXP com o modelo PCM para consideração implícita de solventes, mostrou uma boa concordância com resultados experimentais para os enantiômeros do ibuprofeno, com a previsão correta dos sinais das bandas no espectro em clorofórmio, apresentando pequenos desvios (inferiores a 4,5%) dos valores experimentais das frequências dos máximos.

Em comparação com o espectro teórico médio obtido em fase gasosa, o espectro teórico em clorofórmio se diferencia por deslocamentos dos máximos avaliados, com exceção do em  $1278\text{ cm}^{-1}$ , para frequências maiores.

Tanto o para o DCE como para o DCV, em todos os casos, os espectros teóricos médios obtidos para os enantiômeros foram, como esperados, imagens especulares um do outro.

# Referências Bibliográficas

- [1] Kikuchi, T.; Okada, M.; Nengaki, N.; Furutsuka, K.; Wakizaka, H.; Okamura, T.; Zhang, M.-R.; Kato, K. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, *19*, 3265.
- [2] Agranat, I.; Caner, H.; Caldwell, A. *Nature Reviews Drug Discovery* **2002**, *1*, 753.
- [3] Davies, N. M. *Clinical Pharmacokinetics* **1998**, *34*, 101.
- [4] Kasprzyk-Hordern, B. *Chemical Society Reviews* **2010**, *39*, 4466.
- [5] Lima, V. L. E. *Química Nova* **1997**, *20*, 657.
- [6] Vueba, M. L.; Pina, M. E.; De Carvalho, L. A. E. B. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2008**, *97*, 845.
- [7] Chavez-Flores, D.; Salvador, J. M. *Biotechnology Journal* **2009**, *4*, 1222.
- [8] Yuan, X.; Capomacchia, A. C. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2013**, *102*, 1957.
- [9] Kjonaas, R. A.; Williams, P. E.; Counce, D. A.; Crawley, L. R. *Journal of Chemical Education* **2011**, *88*, 825.
- [10] Dunn, P. J.; Wells, A. S.; Williams, M. T. *Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry*; Wiley-VCH: Mörlenbach, 2010.
- [11] Cann, M. C.; Connelly, M. E. *Real World Cases in Green Chemistry*; American Chemical Society: Washington, 2000.
- [12] Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons: New York, 1994; Vol. 21.
- [13] Testa, B.; Vistoli, G.; Pedretti, A. *Helvetica Chimica Acta* **2013**, *96*, 4.
- [14] FDA, *Chirality* **1992**, *4*, 338.
- [15] McConathy, J.; Owens, M. J. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* **2003**, *5*, 70.
- [16] Testa, B. *Helvetica Chimica Acta* **2013**, *96*, 351.
- [17] Moss, G. *Pure and Applied Chemistry* **1996**, *68*, 2193.
- [18] Davis, N. M.; Teng, X. W. *Advances in Pharmacy* **2003**, *1*, 242.

- [19] Marrero-Ponce, Y.; Castillo-Garit, J. A.; Castro, E. A.; Torrens, F.; Rotondo, R. *Journal of Mathematical Chemistry* **2008**, 44, 755.
- [20] Testa, B. *Helvetica Chimica Acta* **2013**, 96, 159.
- [21] Caner, H.; Groner, E.; Levy, L.; Agranat, I. *Drug Discovery Today* **2004**, 9, 105.
- [22] Wesolowski, S. S.; Pivonka, D. E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, 23, 4019.
- [23] Crawford, T. D. *Theoretical Chemistry Accounts* **2006**, 115, 227.
- [24] Warnke, I.; Furche, F. *WIREs Computational Molecular Science* **2012**, 2, 150.
- [25] Autschbach, J. *Chirality* **2009**, 21, E116.
- [26] Berova, N.; Di Bari, L.; Pescitelli, G. *Chemical Society Reviews* **2007**, 36, 914.
- [27] Bertucci, C.; Pistolozzi, M.; De Simone, A. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **2010**, 398, 155.
- [28] Magyarfalvi, G.; Tarczay, G.; Vass, E. *WIREs Computational Molecular Science* **2011**, 1, 403.
- [29] Stephens, P. J.; McCann, D. M.; Butkus, E.; Stončius, S.; Cheeseman, J. R.; Frisch, M. J. *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, 69, 1948.
- [30] Naaman, R.; Waldeck, D. H.; Beratan, D. N. *Electronic and Magnetic Properties of Chiral Molecules and Supramolecular Architectures*; Springer: Heidelberg, 2011.
- [31] Mazzanti, A.; Casarini, D. *WIREs Computational Molecular Science* **2012**, 2, 613.
- [32] Nugroho, A. E.; Morita, H. *Journal of Natural Medicines* **2014**, 68, 1.
- [33] Morgon, N. H. *Química Nova* **2001**, 24, 676.
- [34] Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999.
- [35] Foresman, J. B.; Frisch, A. *Exploring Chemistry With Electronic Structure Methods: A Guide to Using Gaussian*, 2nd ed.; Gaussian: Pittsburgh, 1996.
- [36] Heerdt, G.; Morgon, N. H. *Química Nova* **2011**, 34, 868.
- [37] Atkins, P.; Loretta, J. *Princípios de Química - Questionando a Vida Moderna e o Meio Ambiente*, 3rd ed.; Bookman: Porto Alegre, 2006.
- [38] Morgon, N. H.; Coutinho, K. *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*; Livraria da Física: São Paulo, 2007.
- [39] Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*; Dover: New York, 2013.

- [40] Levine, I. N. *Quantum Chemistry*, 6th ed.; Pearson: Upper Saddle River, 2009.
- [41] Lima, J. C. B.; Morgon, N. H. *Química Nova* **2010**, *33*, 195.
- [42] Friesner, R. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2005**, *102*, 6648.
- [43] Heerdt, G.; Morgon, N. H. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2012**, *23*, 1741.
- [44] Rocha, C. M. R.; Pereira, D. H.; Morgon, N. H.; Custódio, R. *The Journal of Chemical Physics* **2013**, *139*, 184108.
- [45] Helgaker, T.; Klopper, W.; Tew, D. P. *Molecular Physics* **2008**, *106*, 2107.
- [46] Pople, J. A.; Head-Gordon, M.; Fox, D. J.; Raghavachari, K.; Curtiss, L. A. *The Journal of Chemical Physics* **1989**, *90*, 5622.
- [47] Curtiss, L. A.; Jones, C.; Trucks, G. W.; Raghavachari, K.; Pople, J. A. *The Journal of Chemical Physics* **1990**, *93*, 2537.
- [48] Curtiss, L. A.; Raghavachari, K.; Trucks, G. W.; Pople, J. A. *The Journal of Chemical Physics* **1991**, *94*, 7221.
- [49] Curtiss, L. A.; Raghavachari, K.; Redfern, P. C.; Rassolov, V.; Pople, J. A. *The Journal of Chemical Physics* **1998**, *109*, 7764.
- [50] Curtiss, L. A.; Redfern, P. C.; Raghavachari, K. *Journal of Chemical Physics* **2007**, *126*, 0841008.
- [51] DeYonker, N. J.; Cundari, T. R.; Wilson, A. K. *The Journal of Chemical Physics* **2006**, *124*, 114104.
- [52] DeYonker, N. J.; Grimes, T.; Yockel, S.; Dinescu, A.; Mintz, B.; Cundari, T. R.; Wilson, A. K. *The Journal of Chemical Physics* **2006**, *125*, 104111.
- [53] Petersson, G. A.; Al-Laham, M. A. *The Journal of Chemical Physics* **1991**, *94*, 6081.
- [54] Petersson, G. A.; Tensfeldt, T. G.; Montgomery, J. A. *The Journal of Chemical Physics* **1991**, *94*, 6091.
- [55] Montgomery, J. A.; Ochterski, J. W.; Petersson, G. A. *The Journal of Chemical Physics* **1994**, *101*, 5900.
- [56] Ochterski, J. W.; Petersson, G. A.; Montgomery, J. A. *The Journal of Chemical Physics* **1996**, *104*, 2598.
- [57] Petersson, G. A.; Malick, D. K.; Wilson, W. G.; Ochterski, J. W.; Montgomery, J. A.; Frisch, M. J. *The Journal of Chemical Physics* **1998**, *109*, 10570.
- [58] Montgomery, J. A.; Frisch, M. J.; Ochterski, J. W.; Petersson, G. A. *The Journal of Chemical Physics* **1999**, *110*, 2822.
- [59] Montgomery, J. A.; Frisch, M. J.; Ochterski, J. W.; Petersson, G. A. *The Journal of Chemical Physics* **2000**, *112*, 6532.

- [60] East, A. L. L.; Allen, W. D. *The Journal of Chemical Physics* **1993**, *99*, 4638.
- [61] Császár, A. G.; Allen, W. D.; Schaefer, H. F. *The Journal of Chemical Physics* **1998**, *108*, 9751.
- [62] Fast, P. L.; Sánchez, M. L.; ; Truhlar, D. G. *Chemical Physics Letters* **1999**, *306*, 407.
- [63] Fast, P. L.; Corchado, J.; Sánchez, M. L.; ; Truhlar, D. G. *The Journal of Physical Chemistry A* **1999**, *103*, 3139.
- [64] Fast, P. L.; Corchado, J.; Sánchez, M. L.; ; Truhlar, D. G. *The Journal of Physical Chemistry A* **1999**, *103*, 5129.
- [65] Tajti, A.; Szalay, P. G.; Császár, A. G.; Kállay, M.; Gauss, J.; Valeev, E. F.; Flowers, B. A.; Vázquez, J.; Stanton, J. F. *The Journal of Chemical Physics* **2004**, *121*, 11599.
- [66] Bomble, Y. J.; Vázquez, J.; Kállay, M.; Michauk, C.; Szalay, P. G.; Császár, A. G.; Gauss, J.; Stanton, J. F. *The Journal of Chemical Physics* **2006**, *125*, 064108.
- [67] Martin, J. M. L.; de Oliveira, G. *The Journal of Chemical Physics* **1999**, *111*, 1843.
- [68] Boese, A. D.; Oren, M.; Atasoylu, O.; Martin, J. M. L.; Kállay, M.; Gauss, J. *The Journal of Chemical Physics* **2004**, *120*, 4129.
- [69] Karton, A.; Rabinovich, E.; Martin, J. M. L.; Ruscic, B. *The Journal of Chemical Physics* **2006**, *125*, 144108.
- [70] Karton, A.; Taylor, P. R.; Martin, J. M. L. *The Journal of Chemical Physics* **2007**, *127*, 064104.
- [71] Frisch, M. J. et al. Gaussian 09 Revision D.01. Gaussian Inc. Wallingford CT, 2013.
- [72] Curtiss, L. A.; Redfern, P. C.; Raghavachari, K. *Journal of Chemical Physics* **2005**, *123*, 124107.
- [73] Curtiss, L. A.; Raghavachari, K.; Redfern, P. C.; Rassolov, V.; Pople, J. A. *The Journal of Chemical Physics* **1999**, *110*, 4703.
- [74] Curtiss, L. A.; Redfern, P. C.; Raghavachari, K.; A., P. J. *Journal of Chemical Physics* **2000**, *112*, 7374.
- [75] Baboul, A. G.; Curtiss, L. A.; Redfern, P. C. *The Journal of Chemical Physics* **1999**, *110*, 7650.
- [76] Curtiss, L. A.; Redfern, P. C.; Raghavachari, K. *Journal of Chemical Physics* **2007**, *127*, 124105.
- [77] Levine, I. N. *Physical chemistry*, 6th ed.; McGraw-Hill: New York, 2009.
- [78] Bachrach, S. M. *Computational Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New Jersey, 2007.

- [79] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theoretical Chemistry Accounts* **2008**, *120*, 215.
- [80] Peverati, R.; Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *The Journal of Physical Chemistry Letters* **2011**, *2*, 1991.
- [81] Boese, A. D.; Martin, J. M. L. *Journal of Chemical Physics* **2004**, *121*, 3405.
- [82] Xu, X.; Alecu, I. M.; Truhlar, D. G. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2011**, *7*, 1667.
- [83] Perdew, J. P.; Ruzsinszky, A.; Csonka, G. I.; Constantin, L. A.; Sun, J. *The Journal of Physical Chemistry Letters* **2009**, *103*, 026403.
- [84] Perdew, J. P.; Ruzsinszky, A.; Csonka, G. I.; Constantin, L. A.; Sun, J. *The Journal of Physical Chemistry Letters* **2011**, *106*, 179902.
- [85] Becke, A. D. *The Journal of Chemical Physics* **1993**, *98*, 5648.
- [86] Adamo, C.; Barone, V. *The Journal of Chemical Physics* **1999**, *110*, 6158.
- [87] Schmider, H. L.; Becke, A. D. *The Journal of Chemical Physics* **1998**, *108*, 9624.
- [88] Heyd, J.; Scuseria, G. *The Journal of Chemical Physics* **2004**, *121*, 1187.
- [89] Heyd, J.; Scuseria, G. *The Journal of Chemical Physics* **2004**, *120*, 7274.
- [90] Heyd, J.; Peralta, J. E.; Scuseria, G.; Martin, R. L. *The Journal of Chemical Physics* **2005**, *123*, 174101.
- [91] Heyd, J.; Scuseria, G.; Ernzerhof, M. *The Journal of Chemical Physics* **2006**, *124*, 219906.
- [92] Izmaylov, A. F.; Scuseria, G.; Frisch, M. J. *The Journal of Chemical Physics* **2006**, *125*, 104103.
- [93] Krukau, A. V.; Vydrov, O. A.; Izmaylov, A. F.; Scuseria, G. *The Journal of Chemical Physics* **2006**, *125*, 224106.
- [94] Henderson, T. M.; Izmaylov, A. F.; Scalmani, G.; Scuseria, G. *The Journal of Chemical Physics* **2009**, *131*, 044108.
- [95] Curtiss, L. A.; Raghavachari, K.; Redfern, P. C.; Pople, J. A. *The Journal of Chemical Physics* **1997**, *106*, 1063.
- [96] Ochterski, J. W. *Thermochemistry in Gaussian*; Gaussian: Pittsburgh, 2000; [http://www.gaussian.com/g\\_whitepap/thermo/thermo.pdf](http://www.gaussian.com/g_whitepap/thermo/thermo.pdf).
- [97] Chase, M. W.; Davies, J. R.; Downey, J. R.; Frurip, D. J.; McDonald, R. A.; Syverud, A. N. *Journal of Physical and Chemical Reference Data* **1985**, *14*, 1.
- [98] Wagman, D. D.; Evans, W. H.; Parker, V. B.; Schumm, R. H.; Halow, I.; Bailey, S. M.; Churney, K. L.; Nuttall, R. L. *Journal of Physical and Chemical Reference Data* **1982**, *11*, 1.

- [99] Pedley, J. B.; Naylor, R. D.; Kirby, S. P. *Thermochemical Data of Organic Compounds*, 2nd ed.; Chapman and Hall: New York, 1986.
- [100] Linstrom, P. J.; Mallard, W. G. *NIST Chemistry WebBook - NIST Standard Reference Database Number 69*; National Institute of Standards and Technology: Gaithersburg, 2014; <http://webbook.nist.gov>.
- [101] McNaught, A. D.; Wilkinson, A. *Compendium of Chemical Terminology (the "Gold Book")*, 2nd ed.; Blackwell Scientific Publications: Oxford, 1997.
- [102] Curtiss, L. A.; Redfern, P. C.; Raghavachari, K.; Pople, J. A. *The Journal of Chemical Physics* **1998**, *109*, 42.
- [103] McQuarrie, D. A.; Simon, J. D. *Physical chemistry: a molecular approach*; University Science Books: USA, 1997.
- [104] Ponder, J. W. TINKER Versão 6.3.3. <http://dasher.wustl.edu/tinker/>, Acessado Setembro/2014.
- [105] Yanai, T.; Tew, D. P.; Handy, N. C. *Chemical Physics Letters* **2004**, *393*, 51.
- [106] Barone, V. *Computational Strategies for Spectroscopy: From Small Molecules to Nano Systems*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2012.
- [107] Stephens, P. J.; Harada, N. *Chirality* **2010**, *22*, 229.
- [108] Berova, N.; Nakanishi, K.; Woody, R. W. *Circular Dichroism: Principles and Applications*, 2nd ed.; John Wiley & Sons: New York, 2000.
- [109] Bak, K.; Hansen, A.; Ruud, K.; Helgaker, T.; Olsen, J.; Jorgensen, P. *Theoretica chimica acta* **1995**, *90*, 441.
- [110] Renk, K. F. *Basics of Laser Physics: For Students of Science and Engineering*, 1st ed.; Springer-Verlag: Berlin, 2012.
- [111] Lombardi, R. A.; Nafie, L. A. *Chirality* **2009**, *21*, E277.
- [112] Cheeseman, J. R.; Frisch, M. J.; Devlin, F. J.; Stephens, P. J. *Chemical Physics Letters* **1996**, *252*, 211.
- [113] Tan, S. C.; Baker, J.; Stevens, N.; Biasi, V.; Salter, C.; Chalaux, M.; Afarinkia, K.; Hutt, A. J. *Chirality* **1997**, *9*, 75.
- [114] Delgado-Perez, T.; Bouchet, L. M.; de la Guardia, M.; Galian, R. E.; Perez-Prieto, J. *Chemistry - A European Journal* **2013**, *19*, 11068.
- [115] Izumi, H.; Ogata, A.; Nafie, L. A.; Dukor, R. K. *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*, 1231.